

Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók fejlesztése

doktori értekezés

Készítette: Borsodiné Komáromi Anna

okleveles vegyészmérnök

Témavezető: Dr. Novák Zoltán

egyetemi adjunktus



Eötvös Loránd Tudományegyetem Kémia Doktori Iskola

Szintetikus kémia, anyagtudomány, biomolekuláris kémia program

Doktori iskola vezetője: Dr. Inzelt György

egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Perczel András

egyetemi tanár

Budapest, 2010.

TARTALOMJEGYZÉK

1.Bevezetés	4
2.Irodalmi áttekintés	5
2.1. A keresztkapcsolási reakciók mechanizmusa, csoportosítása:.....	5
2.2. Palládiumforrások a keresztkapcsolási reakciókban	10
2.3.Ligandumok a keresztkapcsolási reakciókban	11
2.4.Hordozóra választott palládium-katalizátorok a keresztkapcsolási reakciókban.....	17
2.5.A Sonogashira reakció	19
2.6.Sonogashira kapcsolás rézmentes körülmények között.....	20
2.7.Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása	22
2.8.Buchwald-Hartwig kapcsolás.....	25
3.Saját eredmények	32
3.1. Sonogashira kapcsolás vizsgálata rézmentes körülmények között.....	32
3.1.1. Az amin hatása a reakcióra.....	33
3.1.2. A ligandum hatása a reakcióra	34
3.1.3. Víz szerepe a reakcióban.....	37
3.1.4. A reakció általánosíthatósága.....	39
3.2. Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása hordozóra választott palládium-katalizátorral	41
3.2.1. A ligandum hatása a kapcsolási reakcióra	41
3.2.2. A bázis hatásának vizsgálata	42
3.2.3. Az oldószer hatásának vizsgálata	43
3.2.4. A katalizátor mennyiségének és a hőmérséklet hatása	44
3.2.5. A fém-ligandum arány optimális megválasztásának vizsgálata.....	46
3.2.6. A réz inhibitor hatása.....	47
3.2.7. A Pd/C katalizátor aktivitásának összehasonlítása homogén katalizátorokéval	47
3.2.8. A katalizátor újrahasznosíthatóságának vizsgálata.....	48
3.2.9. A reakció általánosíthatósága.....	50
3.2.10. A kapcsolási reakció feltételezett mechanizmusának vizsgálata.....	52
3.3.Buchwald-Hartwig aminálás vizsgálata csontszen hordozós palládium katalizátorokkal.....	54
3.3.1. Az oldószer hatásának vizsgálata.....	55
3.3.2. A ligandum hatásának vizsgálata	56
3.3.3. Bázis hatásának vizsgálata.....	57
3.3.4. A különböző katalizátortípusok összehasonlítása.....	58

3.3.5. A katalizátor és a ligandum aránya	59
3.3.6. Homogén és heterogén palládiumforrások összehasonlítása.....	60
3.3.7. A katalizátor újrahasznosítása.....	61
3.3.8. A hőmérséklet hatása a reakció lefutására.....	62
3.3.9. A katalizátor mennyisége	62
3.3.10. A reakció általánosíthatósága.....	63
3.3.11. Bróm és klórvegyületek kapcsolása.....	65
3.4. Kereskedelmi forgalomban kapható palládium-katalizátorok aktivitása.....	68
4. Kísérleti rész.....	73
A reakciókörülmények optimalizálása aril-jodidok Sonogashira kapcsolásában.....	74
Optimalizációs kísérletek	74
Az előállított anyagok jellemzése	74
Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása rézmentes körülmények között	80
Optimalizációs kísérletek	80
Az előállított acetilének karakterizálása	82
Buchwald-Hartwig reakció vizsgálata csontszenes palládium-katalizátorral	90
Optimalizációs kísérletek	90
Az előállított aminok karakterizálása:	92
Kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorok aktivitása	100
Kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorok aktivitása tiofenol és jódbenzol kapcsolásában:	100
Kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorok aktivitása Hiyama kapcsolásban	100
5. Összefoglalás.....	101
6. Summary	103
7. Köszönetnyilvánítás	104
8. Irodalomjegyzék.....	105

1. Bevezetés

A felfedezésük óta eltelt harminc évben a keresztkapcsolási reakciók forradalmasították a szintetikus kémiát, hiszen olyan sp^2 - sp^2 , sp - sp^2 szénatomok közt nyílt lehetőség kötés kialakítására, amelyek a klasszikus utakon nem, vagy csak igen nehézkesen voltak elérhetők. Így számos új út adódott természetes szerves vegyületek szintézisére, szupramolekuláris vegyületek építőelemeinek előállítására illetve különböző gyógyszeripari termékek gazdaságos szintézisére. A kilencvenes évek közepétől kezdődően a keresztkapcsolási reakciókat már nem csupán szén-szén, hanem szén-heteroatom kötések kialakítására is elterjedten és eredményesen használják. Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók fontosságát a szintetikus szerves kémiában jól mutatja, hogy a 2010. évi Nobel díjat a téma úttörőinek számító kutatók, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi és Akira Suzuki kapták, a palládium-katalizált reakciók kidolgozásáért.

A doktori kutatásaim során elsősorban a Sonogashira reakció fejlesztésével foglalkoztam, amellyel sp - sp^2 szénatomok között alakítható ki kötés. Vizsgáltam továbbá szén-nitrogén kötés kialakításának lehetőségét Buchwald-Hartwig reakcióban hordozóra választott katalizátorral. A következő fejezetekben a doktori munkámhoz kapcsolódó legfrissebb irodalmi eredményeket, majd a saját kutatásokat mutatom be részletesen. Saját munkám négy részre tagolódik, amelyek a következők:

- Rézmentes Sonogashira kapcsolás vizsgálata, enyhe körülmények között, víz-amin elegyekben
- Aril-kloridok Sonogashira kapcsolásának vizsgálata csontszenre választott palládium-katalizátorral
- Buchwald-Hartwig reakció kivitelezése Pd/C katalizátorokkal
- Kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorok aktivitásának összehasonlítása különböző keresztkapcsolási reakciókban

2. Irodalmi áttekintés

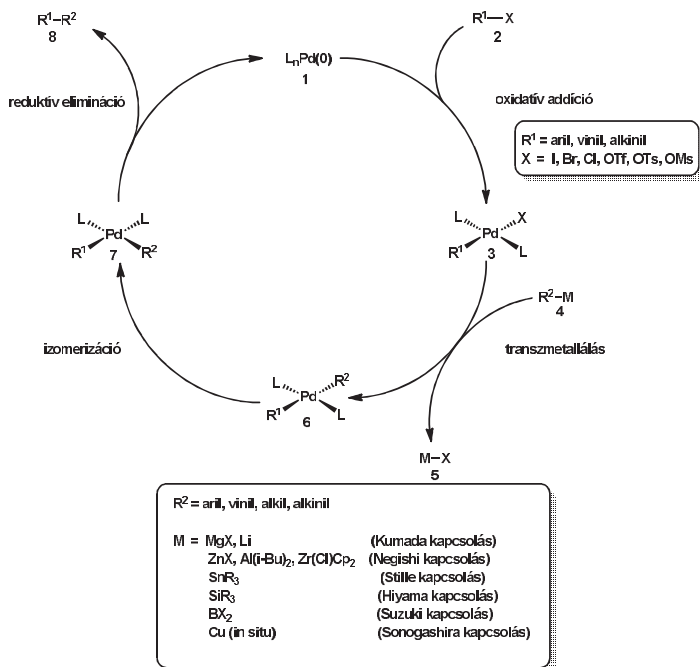
Munkám elméleti alapjait és közvetlen irodalmi előzményeit ebben a fejezetben mutatom be. A keresztkapcsolási reakciók igen elterjedtek napjainkban, a publikációk száma évről-évre növekszik. Az irodalmi példák bemutatása során a keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusának ismertetésén túl elsősorban a saját munkámhoz kapcsolódó, a téma terület legfrissebb eredményeit bemutató, munkám közvetlen előzményét jelentő publikációk összegyűjtésére fektettem hangsúlyt.

2.1. A keresztkapcsolási reakciók mechanizmusa, csoportosítása:

Átmenetifém-katalizált reakciókban leggyakrabban palládiumot, nikkelt, rezet és platínát használnak, ezek közül is kiemelkedő jelentőségűek a palládium-katalizált folyamatok. A szén-szén kötés kialakulásával járó keresztkapcsolási reakciók alaptípusainak mechanizmusa analóg egymással, a jelentős különbség az egyik kulcslépés, a transzmetalálás során használt nukleofil sajátosságú fémorganikus reagens minőségében van. A legelterjedtebb kapcsolási reakciók a következők:

- Stille kapcsolás¹, amelyben ónorganikus vegyületeket alkalmazunk transzmetaláló ágensként
- Suzuki-Miyaura reakció², ahol ezt a szerepet bórorganikus vegyületek – leggyakrabban boronsavak vagy boronsavészterek- töltik be
- Sonogashira³ kapcsolás, ahol rézorganikus vegyület tölti be a nukleofil szerepét
- Hiyama⁴ kapcsolás, ahol organoszilánokat visznek reakcióba
- Kumada⁵ kapcsolás, ahol Grignard vegyülettel történik a transzmetalálás
- Negishi⁶ kapcsolás, amelyben a transzmetaláló reagens leggyakrabban cinkorganikus

A katalitikus ciklus általános sémáját a következő ábrán mutatom be:

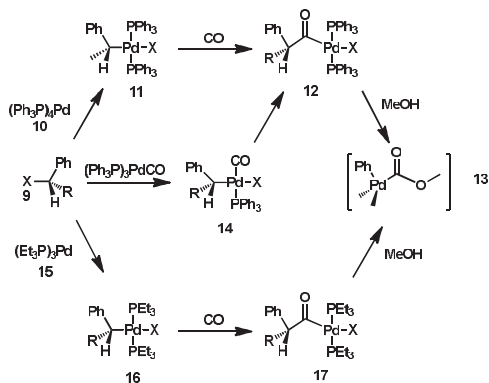


1. ábra Az átmenetifém katalizált keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

A katalitikus ciklus első lépése a szerves elektrofil reagens (2), amely leggyakrabban aril-halogenid (jodid, bromid, klorid) vagy szulfonsav származék (triflát, tozilát) oxidatív addíciója a nulla oxidációs számú palládiumra (1). Ebben a lépésben a palládium formálisan beékelődik a szén-halogén kötés közé, miközben az oxidációs száma 0-ról +2-re változik. Az aril-halogenid szempontjából ez a reakció felfogható egyfajta aromás nukleofil szubsztitúciónak is, ahol a távozócsoport (halogenid, tozilát, mezilát stb.) helyére a palládium atom lép. Ennek megfelelően elektronszívó csoportok az aromás vegyületen gyorsítják az oxidatív addíciós reakciót⁷, a reakció sebessége függ a távozó-csoporttól, elektronküldő helyettesítők a nukleofilen kedvezőek az átalakulás szempontjából, poláris oldószerekkel a

reakciósebesség növelhető. Elektronban gazdag foszfin ligandumok a fém elektronsűrűségét is növelik, ezzel is elősegítve az oxidatív addíció végbemenetelét. A távozó csoport minősége szerint a reaktivitás a $I \geq OTf > Br >> Cl$ sorban csökken.

Stille és munkatársai⁷ az oxidatív addíció sztereokémiáját tanulmányozták királis benzil-halogenidek (**9**) karbonilezési reakciójában (2. ábra). A palládium-katalizált átalakítás során a konfiguráció inverzióját figyelték meg. Arra a következtetésre jutottak, hogy az inverzió az oxidatív addíció során kell végbemennie, hiszen a karbonil beékelődése retenciával jár, illetve a metanolízis sztereokémiája is régóta ismert, és ez az átalakulás a sztereocentrumot nem érinti. Ebben az esetben tehát a palládium oxidatív addíciója formálisan egy klasszikus nukleofil szubsztitúciós reakció sémájával írható le. A középső úton, amikor a CO koordinációja megelőzi az oxidatív addíciót, szintén a **12**-es intermedierhez jutunk.

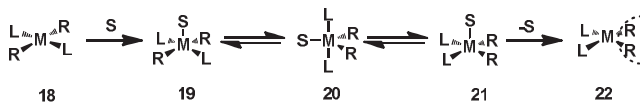


2. ábra Az oxidatív addíció sztereokémiája

A keresztkapcsolási reakciók katalitikus ciklusának második lépése a transzmetalálás, ahol a különböző fémorganikus nukleofilek segítségével kerülnek a kapcsolópartnernek a palládium-komplexre. A folyamat hajtóereje a két fém közti elektronegativitás különbség. A transzmetaláló fémnek elektropozitívabbnak kell lennie a palládiumnál ahhoz, hogy a reakció végbemenjen.

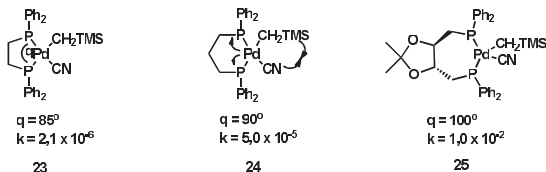
Az így kialakuló *transz* komplexből izomerizációs lépés során jön létre a **21** jelű *cisz*-komplex. Az izomerizáció poláris oldószerben jóval gyorsabban játszódik le.

Az izomerizációra azért van szükség, hogy a redukzív eliminációt előkészítse (3. ábra). A transzmetalálás során általában *transz*-komplex keletkezik. Az izomerizáció lehet oldószer által segített vagy ligandum által asszisztált. A síknégyzetes *transz*-komplexből a *cisz*-komplex trigonális bipiramisos átmeneti állapoton keresztül alakul ki.



3. ábra Izomerizáció

Az izomerizációt követően kialakuló *cisz* komplexből redukzív eliminációval képződik a termék illetve visszaalakul a katalizátor aktív formája, amellyel a katalitikus ciklus újraindulhat. A redukzív elimináció gyakorlatilag az oxidatív addícióval ellentétes folyamat, amelyben a fém oxidációs száma növekszik miközben a termék új szén-szén kötés kialakulása közben távozik a katalizátor fém centrumáról. A redukzív eliminációs lépés sebessége szintén jelentős mértékben függ az átmenetifémhez kapcsolódó ligandum szerkezetétől, szterikus és elektronikus sajátosságaitól.

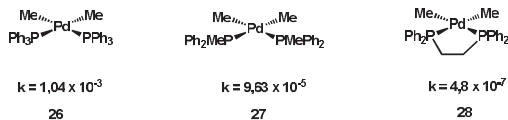


4. ábra A térkitöltés hatása a redukzív elimináció sebességére

Az 4. ábrán látható, hogy az alkalmazott ligandum „harapási szögének” növelésével a redukzív elimináció jelentősen gyorsítható^{8,9}.

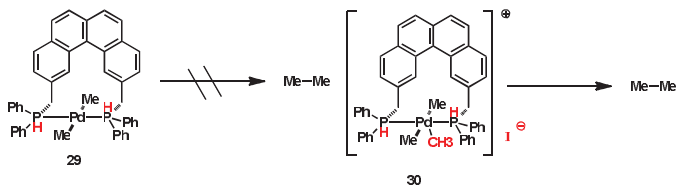
Szintén Stille és munkatársa⁹ tanulmányozták a redukzív elimináció sztereokémiáját és úgy találták, hogy a folyamatot sok esetben megelőzi a ligandum disszociációja, amely termodinamikailag kedvező folyamat, mert entrópiánövekedéssel jár. Az 5. ábra bemutatott ligandumok közül jól látható, hogy a disszociációra való hajlammal egyenesen arányos a redukzív elimináció sebessége. Koordinatív telítetlen palládium-komplex kialakulása disszociáció útján nem jár entrópiánövekedéssel kétfogú ligandumok esetén. Amennyiben a

komplexekhez trifenil-foszfánt adtak, úgy a disszociációs egyensúly eltolódott a tetrakoordinált komplex irányába, és a redukzív elimináció sebessége lecsökkent. Ez szintén bizonyítékot jelent arra, hogy a folyamatot megelőzi a ligandum disszociáció.



5. ábra. A redukzív elimináció sebessége a disszociációra való hajlam függvényében

A redukzív elimináció sikeres végbemeneteléhez megfelelő *cisz*-geometria kialakulására van szükség. *Transz* komplexeken ez a folyamat nem játszódik le. Jó példa erre az 6. ábra bemutatott Transphos (29) nevű ligandum komplexe, ahol a merev kétfogú szerkezet nehezíti az izomerizációt. Ennek köszönhető, hogy a redukzív elimináció még 100°C-on sem ment végbe. Amennyiben azonban metil-jodidot addíciónáltak a palládium komplexre, úgy az után képződés rögtön végbement. Ennek a jelenségnek a magyarázata, hogy az addíció során létrejön az alábbi *cisz*-komplex (30), amelyen már nincs akadálya a redukzív elimináció lezajlásának.

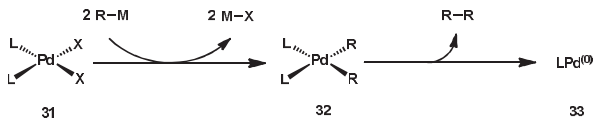


6. ábra Redutív elimináció *cisz* geometriájának szükségessége

2.2. Palládiumforrások a keresztkapcsolási reakciókban

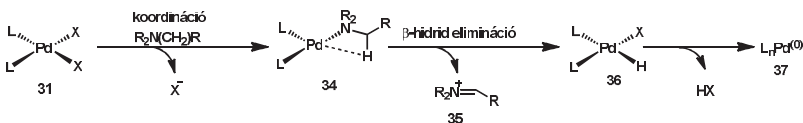
Amennyiben a palládiumot 0-s oxidációs állapotban adják a rendszerhez, úgy többnyire annak komplexeit használják. A szerves szintetikus átalakításokban leggyakrabban a kereskedelmi forgalomban is kapható $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ komplexeket alkalmazzák. A gyakorlatban keresztkapcsolási reakciók kivitelezéséhez azonban a katalitikus ciklus kiindulópontját jelentő 0 oxidációs állapotú palládium (1) helyett legtöbbször a palládium 2-es oxidációs állapotú sóit illetve komplexeit – PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, - használják katalizátorként. Ezek sokkal stabilabbak, levegőre és nedvességre kevésbé érzékenyek, mint a nulla oxidációs számú palládiumot tartalmazó komplexek. A katalitikus ciklus beindításához ezért Pd(II) katalizátorok alkalmazása esetén minden esetben szükség van a fém redukciójára. A palládium redukciója az alkalmazott körülmények között számos módon megtörténhet. A redukciós lépés lehetséges módjai a következők:

1. A fémorganikus reagens kétszeres transzmetalálását követő reduktív eliminációval:



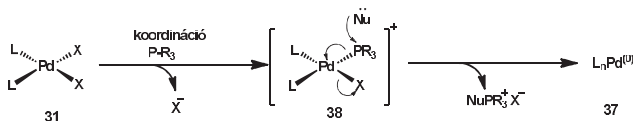
7. ábra A palládium fémorganikus reagensekkel kiváltott redukciója

2. A reakcióelegyhez adott tercier aminok hatására, β -hidrid eliminációval:



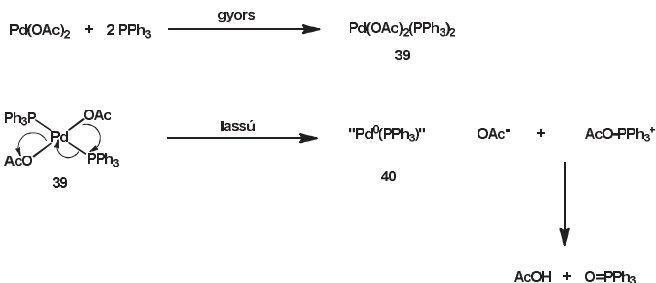
8. ábra A palládium tercier alifás aminokkal végbemenő redukciója

3. A foszfán ligandumok és a bázis együttes hatására:



9. ábra A palládium redukciója a foszfán ligandum részvételével

Jutand és munkatársai¹⁰ kutatásaik során alaposan tanulmányozták a palládium(II)-sók foszfánok segítségével végbemenő redukcióját elektroanalitikai módszerek segítségével. Vizsgálataik során megállapították, hogy a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ot a jelenlevő trifenilfoszfán segítségével DMF oldószerben és víz jelenlétében könnyen redukálódik. A reakció során a kialakult $\text{Pd}(0)$ mellett ecetsav és trifenil-foszfánoxid keletkezik (10. ábra).



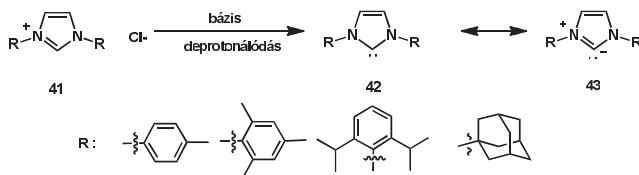
10. ábra A palládium redukciója trifenilfoszfán ligandummal

2.3.Ligandumok a keresztkapcsolási reakciókban

Homogén katalitikus folyamatokban így a keresztkapcsolási reakciók esetében a fém katalitikus aktivitása és szerves oldószerekben való oldhatósága a koordináció révén jelentős mértékben befolyásolható. A katalitikus ciklusban szereplő részlépések (oxidatív addíció, redukatív elimináció) sebességét az alkalmazott ligandumok szerkezeti sajátosságai határozzák meg.¹¹ A foszfánon elhelyezkedő csoportok elektronküldő sajátossága felelős a ligandum σ -donor és π -akceptor jellegének erősségeért, melyeknek fontos szerepe van a kialakuló komplex stabilitásában. A nagyobb térkitöltésű ligandumokkal általában gyorsabban és enyhébb körülmények között lehet végrehajtani a kapcsolási reakciókat, azonban a ligandum térigényének növekedésével az oxidatív addíciós lépés mechanizmusa illetve a kialakult

palládium komplex szerkezete változhat.¹² A PR₃ szerkezetű ligandumokon kívül katalitikus folyamatokban gyakran alkalmaznak kétfogú foszfán ligandumokat.

Foszfánokon kívül napjainkban elterjedten alkalmaznak kapcsolási reakciókban karbén jellegű molekulákat is ligandumként.^{13,14,15,16} A koordinációra alkalmas karbént a megfelelő imidazólium sóból (**41**) bázis segítségével szabadítják fel.

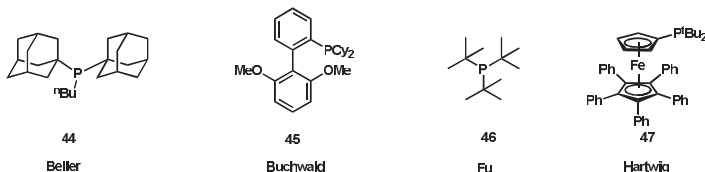


11. ábra Karbén jellegű ligandumok

Ugyan Heck¹⁷ már az 1980-as évek elején felismerte, hogy a tri-*orto*-tolilfoszfánnal magasabb konverziók érhetők el, mint trifenilfoszfánnal, azonban csak az évtized végén, 1989-ben nyert alkalmazást, amikor Osborn¹⁸ és Milstein¹⁹ triciklohexilfoszfánt illetve 1,3-bisz-(di-*iso*-propilfoszfáno)-propánt használtak ligandumként klórbenzol karbonilezési reakciójában.

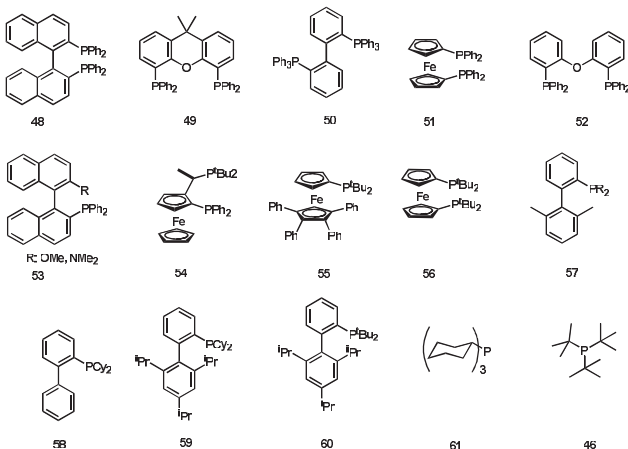
Ezen ligandumokat összehasonlítva számos egyéb foszfánnal, arra a következtetésre jutottak, hogy a katalitikus aktivitás jelentősen megnövelhető olyan foszfánokkal, amelyek erősen bázikusak ($\text{pK}_a > 6,5$) illetve térkitöltésük elég nagy (a kúpszög értéke meghaladja a 160°-ot). Ez a megfigyelés sikeres kutatások sorozatát indította el. Az ezredforduló környékén számos új foszfánt készítettek, amelyek palládium komplexeivel lehetőség nyílt olyan szubsztrátok aktiválására is, amelyek korábban nem voltak reakcióképesek. Ilyenek az aril-kloridok, -tozilátok, -mezilátok. Ezen új típusú foszfán alapú ligandumok közös jellemzője, hogy a sztérikus zsúfoltságuk igen nagy és elektronban dús foszforatomot tartalmaznak, melyek a palládiumhoz történő koordináció révén növelik a fém elektronsűrűségét. Az elmúlt években különböző struktúrával rendelkező, nagy térigényű ligandumok jelentek meg és nyertek alkalmazást számos fejlesztés eredményeként a keresztkapcsolási reakciókban. Kiemelkedő aktivitással rendelkeznek a Beller²⁰, Buchwald^{21,22,23}, Fu²⁴ és Hartwig^{25,26,27,28} kutatócsoportok által kifejlesztett ligandumok. Az 12. ábra bemutatott ligandumok közös jellemzője, hogy a foszfor atom körül számos nagy térigényű, elektrondonor sajátságokkal

rendelkező alkil csoport (adamantil, terc-butil, ciklohexil) kapcsolódik. A ligandumok további módosítására, illetve a katalitikus reakciókban mutatott aktivitásuk finomhangolására a bifenil és a ferrocén alapú ligandumok esetében nyílik lehetőség, amit Buchwald és Hartwig az elmúlt években alaposan kidolgozott.



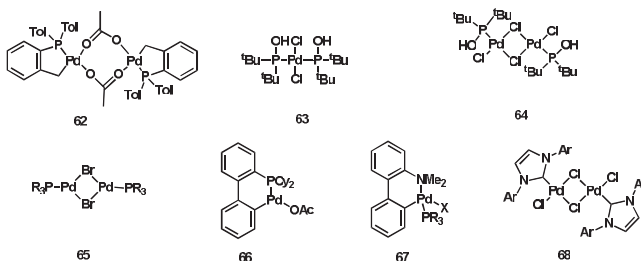
12. ábra Új generációs foszfán ligandumok előfutárai

A modern átmenetifém-katalizált szintetikus kémiai átalakításokban napjainkban már számos módosított származékát használják ezeknek a ligandumoknak (13. ábra). Felhasználásukra tényleges példákat az általam használt kapcsolási reakciók tárgyalásánál mutatok be. Ezen módosítások legtöbbször arra irányul, hogy a szterikus zsúfoltságot növeljék, a katalitikus aktivitást a komplexáló képesség megőrzése mellett.



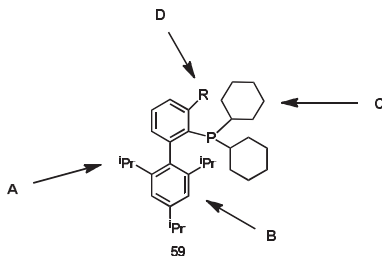
13. ábra Ligandumok keresztkapcsolási reakciókban

A katalitikus ciklusokban résztvevő fémkomplexek in situ kialakítása mellett a keresztkapcsolási reakciókban manapság elterjedten alkalmaznak különböző foszfánopalládium komplexeket és rendkívül hatékony palladaciklusokat is (14. ábra). Az utóbbi katalizátorok alkalmazásának előnye, hogy a kiemelkedő aktivitással rendelkező fémkomplexek reakcióelegyekbe történő bevitele egyszerűbb, továbbá a rögzített palládium: ligandum arány következtében a nagy áteresztőképességű optimálási vizsgálatok kivitelezhetősége is egyszerűbbé válik.



14. ábra Palladaciklusok keresztkapcsolási reakciókban

A fentiekhez hasonló vázzal rendelkező ligandumokat a szubsztituensek változtatásával igen könnyű finomhangolni, így szinte minden szubsztráthoz és kémiai átalakításhoz lehet ideális ligandumot készíteni. Különösen elterjedtek az úgynevezett Buchwald-féle, bifenil-foszfán alapú ligandumok (59), melyek általános képlete a 15. ábra látható. Ezen nagy térigényű ligandumok elektronikus és szterikus tulajdonságai tervezhetően alakíthatók a bifenil váz módosításával és a foszforhoz kapcsolódó két alkil-csoport megválasztásával. Ez a fajta ligandum család számos előnnyel rendelkezik a többi foszfánhoz képest, amelyek nagy része a szerkezeti sajátságokból következik:



15. ábra Bifenil alapú ligandumok szerkezeti sajátosságai

A: - Nagy térkitöltésű szubsztituensek megelőzik a ciklometalálást, továbbá az egy ligandumot tartalmazó palládium komplexek kialakulásának kedveznek.

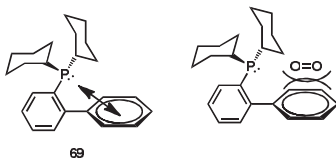
B: - Az alsó aril gyűrű meggátolja a foszfor oxidációját, így csökkenti a ligandum érzékenységét az oxigénnel szemben, a szterikus zsúfoltságot növelve elősegíti a redukzív eliminációt.

C: - Az alkil csoportok növelik az elektronsűrűséget a foszforon, ezáltal elősegítik az oxidatív addíciót. A nagy térkitöltésű csoportok a foszforatomon megkönnyítik a redukzív eliminációt, és szintén az egyligandumos palládium komplex kialakulásának kedveznek.

D: - A foszforatomhoz képest *orto* helyzetben lévő szubsztituens rögzíti a konformációt, ezáltal szintén kedvez a redukzív elimináció lezajlásának.

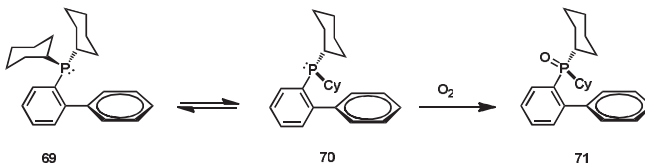
A bifenil alapú ligandumok elektronikus tulajdonságai a bifenil gyűrű helyettesítőivel igen jól hangolhatók. Ez lehetőséget kínál széleskörű felhasználásukra.

A ligandumok egyik legfontosabb tulajdonsága az oxidációval szembeni ellenálló képességük, amely lehetővé teszi egyszerűbb kezelhetőségüket, tárolásukat és a reakciók könnyebb kivitelezhetőségét. A bifenil egységet tartalmazó aril-dialkil-foszfanok oxidációval szemben mutatott kiemelkedő stabilitásukat Buchwald és munkatársai alaposan megvizsgálták.²⁹



16. ábra A bifenil alapú ligandumok stabilitásának egy lehetséges oka

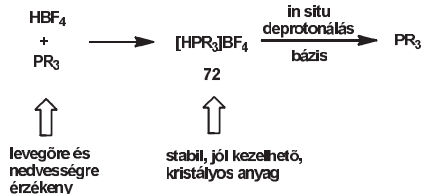
Feltételezésük szerint a 16. ábra látható módon a foszforatom (69) nemkötő elektronpárja kölcsönhat az aromás gyűrű π elektronrendszerével, ami képes megvédeni a foszfort az oxidációtól. Számítások azonban azt mutatták, hogy annak a molekulapályának az energiája, amelyiken a foszfor nemkötő elektronpárja van a molekulán, az alap és kifordult állapotban közel azonos. Ahhoz, hogy az oxidáció végbemenjen ki kellene alakulnia egy foszfán-oxigén komplexnek, ami a sztérikus gátlás miatt azonban csak a kifordult állapotban jöhet létre. A röntgendiffrakciós és ^{31}P NMR mérések szerint a kicsavarodott állapot (70) nem alakul ki egyes ligandumokban, ami magyarázatul szolgálhat az oxigénnel szemben mutatott kiemelkedő stabilitásukra. További vizsgálatok kimutatták, hogy a bifenil részleten jelenlevő szubsztituensek sztérikus tulajdonságai befolyásolják a foszfor-szén kötés körüli kifordulás sebességét, ezáltal a jelenlevő oxigénnel szemben mutatott reaktivitást az oxidációs folyamatban.



17. ábra A foszfor nemkötő elektronpárjának alap és kicsavarodott állapota

A bifenil alapú ligandumok mellett a tri-*tert*-butil- és triciklohexil-foszfánt (46,61) használják leggyakrabban, hiszen ezek sztérikus zsúfoltsága is elég nagy, továbbá a három alkil csoport a foszfor elektronsűrűségét is nagymértékben növeli. Hátránya, hogy kevésbé módosíthatóak, továbbá levegőre igen érzékenyek. Az oxidációra való hajlamát Fu és munkatársa³⁰ kiküszöbölték azzal, hogy tetrafluorborát sókat képeztek belőle (72), amely igen stabilis, inert atmoszféra biztosítása nélkül is eltartható (18. ábra). A keresztkapcsolási reakciók legtöbbször pedig bázis jelenlétében játszódik le, amely a foszfánt in situ felszabadítja

a sójából. Az oxigénre és nedvességre nem érzékeny PR_3HBF_4 só formává alakított ligandumok aktivitás vesztese nélkül használhatók keresztkapcsolási reakciókban.



18. ábra Foszfánok HBF_4 sóinak előállítása és felhasználása

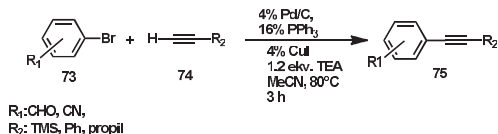
2.4. Hordozóra választott palládium-katalizátorok a keresztkapcsolási reakciókban

Homogén katalízis esetén a felhasznált katalizátort a reakció végén a legtöbb esetben nem lehet visszanyerni. Napjainkban egyre nagyobb az igény olyan katalizátorok fejlesztésére, amelyek újrahasznosíthatók, hiszen a fajlagos költségek így jelentős mértékben lecsökkennek. További problémát jelenthet, hogy a reakciók terméke az előírt határértékeknél jóval több palládiumot tartalmaz szennyezésként. Így előtérbe kerülnek az olyan heterogén palládium-katalizátorok, melyek a katalitikus aktivitás csökkenése nélkül lehetőleg többször felhasználhatók. Ezekben a katalizátorokban a fémrészcseké valamilyen hordozóhoz vannak kötve. Hordozóként leggyakrabban csontszenet alkalmaznak^{31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46} de ismertek fém-oxidok^{47,48,49,50,51,52} zeolitok^{53,54,55,56}, polimerek^{57,58,59} és koloidok^{60,61,62,63} ilyen irányú alkalmazásai is.

Heterogén katalizátorok alkalmazásánál a legfontosabb kérdések a következők:

- A katalizátor aktivitása összemérhető-e a homogén katalizátorokéval?
- Mekkora a palládium veszteség a reakció során?
- Újrahasznosítható-e a katalizátor?
- Az újrahasznosítás jár-e aktivitásvesztéssel?
- Befolyásolja-e a hordozó a katalitikus aktivitást?
- Heterogén vagy homogén katalízis játszódik le?

Hordozóra választott átmenetifém-katalizált kapcsolási reakciók közül Heck reakcióra számos példa található az irodalomban^{64, 65}. Heterogén katalizátorokat Suzuki és Sonogashira reakcióban azonban csak kevesen alkalmaztak^{66, 67, 68}. Az első, csontszenes palládium-katalizátorral megvalósított Sonogashira kapcsolat az 1990-es évek elején történt⁶⁹.



19. ábra. Sonogashira kapcsolat csontszénre választott palládium katalizátorral

A reakciók végén $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -t tudtak izolálni a reakcióelegyből, amiből arra következtettek, hogy a csontszenes palládium csak heterogén forrásként működik a reakcióban, a katalízis maga homogén. Köhler és munkatársai ICP-MS vizsgálatokkal kimutatták, hogy a brómbenzol és sztirol 140°C -on elvégzett Heck reakciójának első néhány percében a palládium koncentrációja az oldatban igen magas (a teljes palládium mennyiségnek 20%-a), majd a reakció előrehaladtával csökken az oldat palládium tartalma és közel 80%-os konverziónál eléri a minimumot (0,3%)⁷⁰.

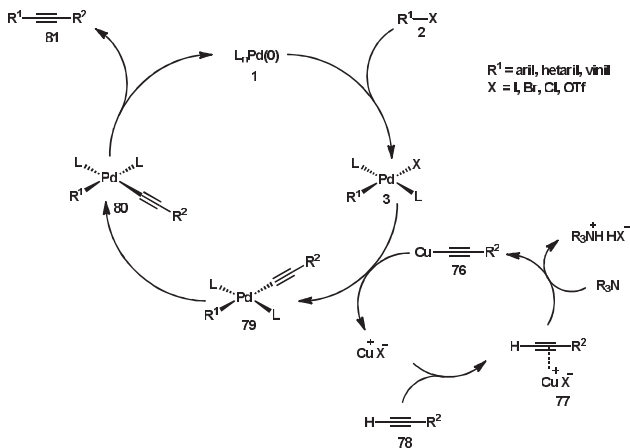
A reakció során a palládium atomok visszajuthatnak a hordozó felszínére, ahol vagy a hordozóra, vagy egy ott található palládium részecskére kerülnek rá. Zhao és munkatársai kimutatták, hogy a palládium atomoknak a hordozón elhelyezkedő palládium részecskére történő kiválása a kedvezőbb^{40,41}. A reakció során a hordozón elhelyezkedő palládium részecskék mérete a visszarakódás következtében megnövekszik, ennek következtében katalitikus aktivitásuk csökken.

A csontszénre leválasztott katalizátorokkal elvégzett reakciók lefutását befolyásolja a katalizátor borítottsága, a fém oxidációs állapota, a palládium szemcsemérete, az oldószer polaritása, az alkalmazott ligandum és bázis minősége és mennyisége, az atmoszféra és a hőmérséklet. A katalizátor borítottságát többnyire kétféle csoportba osztják⁷¹. A borítottság lehet tojáshej-szerű, amikor a fémréteg vastagsága sokkal kisebb a hordozó szemcseméreténél. A 2-500 nm vastagságú fémbevonatokat, amelyek a legelterjedtebbek vastaghéj szerkezetnek mondják.

2.5.A Sonogashira reakció

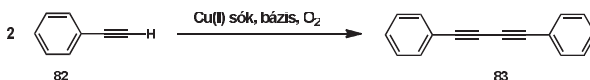
Terminális acetilének és aril- vagy vinil-halogenidek reakcióját nevezzük általánosságban Sonogashira reakciónak, amelyet először 1975-ben írtak le. Sonogashira⁷² palládium- és rézkatalizátorok együttes alkalmazásával oldotta meg a kapcsolási reakciót. A keresztkapcsolási reakciók közül mára a Sonogashira kapcsolat az egyik legszélesebb körben alkalmazott átalakítássá lépett elő, hiszen a gyakorlati kivitelezése egyszerű, hatékony, kitűnő termeléssel játszódik le és a funkciós-csoport toleranciája is igen nagy.^{73,74} A Sonogashira kapcsolat számos fém alkalmazásával lehet megvalósítani, úgy mint vas⁷⁵, ruténium⁷⁶, kobalt⁷⁷, nikkel⁷⁸, réz⁷⁹, arany⁸⁰, ezüst⁸¹ és indium⁸² nanorészecskék illetve sók a megfelelő ligandummal kombinálva egyaránt alkalmasak a C(sp)-C(sp²) kötés kialakítására. Az utóbbi időkből született néhány olyan publikáció, amelyekben a fém-szennyezők által katalizált reakciókba mutatnak be példát.⁸³

A Sonogashira reakció mechanizmusában is az általános keresztkapcsolási reakciókban szereplő lépések szerepelnek. Azonban ebben a reakcióban a fémorganikus reagens a réz-acetilid, in situ keletkezik a terminális acetilénből és a Cu(I) sóból. A palládium és a réz két, egymástól független katalitikus ciklusban végzi a reakciót, ahogy az 20. ábra látható:



20. ábra A Sonogashira reakció általános mechanizmusa

Az oxidatív addíciós lépés sebességét ebben az esetben is meghatározza az R^1-X szerkezete és a halogén megválasztása. Minél elektronhiányosabb az aril-halogenid, annál gyorsabban megy végbe az addíció. A reaktivitás a I, OTf, Br, Cl sorban csökken. Ezt követi a másik katalitikus ciklusban keletkező réz acetiliddel történő transzmetalálás, melynek eredményeként kialakul az **79** etinilpalládium-komplex. A réz-acetilid képződésének legvalószínűbb módja, hogy a rendszerben jelenlevő bázis (jelen esetben tercier-amin) deprotonálja az acetilént, amelyet a jelen lévő réz (I)-só stabilizál. A réz(I)-só azon túl, hogy rézorganikus vegyületet alkot az acetilénnel, a deprotonálást is megkönnyíti, hiszen képes π komplexet létrehozni a hármas kötéssel, ezáltal növeli a proton savasságát (pK_a ca. < 10). A palládium és réz együttes alkalmazásával végzett Sonogashira reakciókban általában butadiin melléktermék képződésével is számolni kell. Ennek egyik lehetséges keletkezési módja, hogy amennyiben a palládium-katalizátort 2-es oxidációs állapotban adjuk a rendszerhez, úgy a réz-acetilid végzi el a redukciót, kétszeres transzmetalálást követő redukzív eliminációval, ahogy azt a keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusánál részletesen ismertettem. A butadiin képződésének másik módja az irodalomban Glaser kapcsolásként⁸⁴ ismert reakció, amely a terminális acetilidek rézkatalizált homokapcsolását okozza.



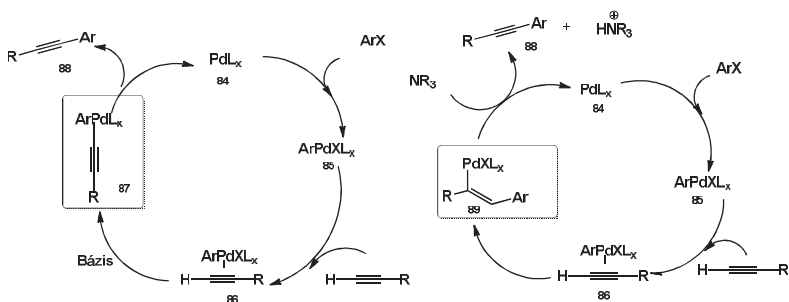
21. *ábra* Glaser kapcsolás

Az utóbbi, Glaser-típusú kapcsolat visszaszorításának érdekében egyre inkább előtérbe kerülnek a rézmentes körülmények között kivitelezett palládium-katalizált Sonogashira kapcsolások is.

2.6. Sonogashira kapcsolat rézmentes körülmények között

Az irodalomban két elfogadott mechanizmusjavaslat létezik a rézmentes kapcsolások értelmezésére (6. ábra). Mindkét ciklus első lépésében az aril-halogenid oxidatív addíciója történik, majd ezt követően lehetőség nyílik az acetilén palládium (2) centrumhoz való koordinációjára. A bal oldalon bemutatott ciklusban⁸⁵ a következő lépésben a bázis

deprotonálja az acetilént, így kialakul a palládium-acetilid komplex, mely redukzív eliminációval adja a terméket, valamint a katalizátor 0-s oxidációs állapotú aktív formáját. A jobb oldali, karbopalladási lépést tartalmazó reakcióút esetén az acetilén a palládiumhoz való koordinációját követően beékelődik a Pd-Ar kötésbe, és β -hidrogén eliminációval alakul ki a termék, és képződik újra a katalizátor aktív formája. Ez az elképzelés analóg a Heck reakció feltételezett mechanizmusával, amelyben egy olefin ékelődik be az oxidatív addukttá és ezt követő redukzív eliminációval képződik a termék.

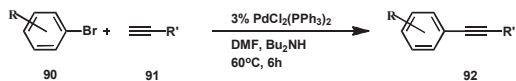


22. ábra Rézmentes Sonogashira kapcsolás két lehetséges mechanizmusa

Az irodalomban viszonylag kis számú publikáció foglalkozik rézmentes körülmények között kivitelezett kapcsolásokkal. A belső acetilén előállítására irányuló szintéziseket ismertető irodalmi példák alapján elmondható, hogy a rézmentes Sonogashira kapcsolásokban az alkalmazott bázis szerepe kulcsfontosságú. A kapcsolási reakciókban leggyakrabban feleslegben levő aminokat használnak. Az eddigi kutatások azt mutatják, hogy a szerves bázisok közül elsősorban a szekunder aminok (piperidin, morfolin, diizopropilamin) azok, amelyek hatékonyan alkalmazhatóak a szén-szén kötés kialakulásával járó reakcióban.

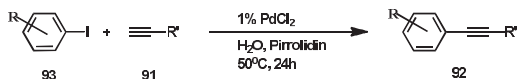
A rézmentes körülmények között kivitelezett Sonogashira reakciót leggyakrabban aril-jodidokon vagy bromidokon hajtják végre.

Yi és munkatársai⁸⁶ 2007-ben dibutilamint használtak bázisként a 3% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátor jelenlétében kivitelezett Sonogashira reakcióban. Az általuk használt körülmények között, dimetil-formamidban viszonylag alacsony hőmérsékleten (60°C), jó termeléssel nyerhetőek a kívánt acetilénszármazékok (23. ábra).



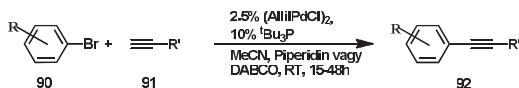
23. *ábra* Rézmentes Sonogashira kapcsolás amin bázissal

Liang és munkatársai⁸⁷ a Sonogashira kapcsolást jóval környezetbarátabb módon, vízben 1% PdCl_2 katalizátor jelenlétében. Az eljárás érdekessége, hogy a reakciót foszfán ligandum hozzáadása nélkül valósították meg. A reakcióelegyben jelen levő pirrolidin azon kívül, hogy bázisként vett részt a reakcióban feltételezhetően a ligandum szerepét is betölti. A megfelelő konverzió eléréséhez azonban hosszú reakcióidőre volt szükség.



24. *ábra* Kapcsolás amin-víz rendszerben

Angol kutatók közleményükben⁸⁸ szobahőmérsékleten kapcsoltak eredményesen terminális acetiléneket különböző aril-bromidokkal DABCO illetve piperidin jelenlétében, az elektron dús, nagy térigényű tri-*tert*-butilfoszfán ligandum felhasználásával (25. ábra). A kapcsolási reakció szobahőmérsékleten megvalósítható, azonban a teljes konverzió eléréséhez szükséges reakcióidő ebben az esetben is viszonylag hosszú.



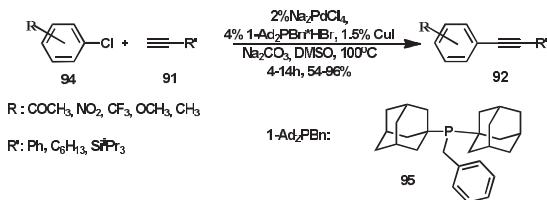
25. *ábra* Rézmentes Sonogashira kapcsolás szobahőmérsékleten

2.7. Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása

Az aril-kloridok reakcióba vitele a kisebb reaktivitásuk miatt igen nehézkes, a legtöbb esetben csak erősen elektronhiányos aril-kloridok kapcsolása valósítható meg erőlyes körülmények között. Az aril-kloridok szintetikus szempontból azonban sokkal több előnnyel rendelkeznek a bromidokkal és jodidokkal szemben. Könnyebb előállításuk miatt jóval kedvezőbb az áruk, kisebb a molekulatömegük következtében jóval kevesebb hulladék keletkezik a kapcsolási reakciókban.

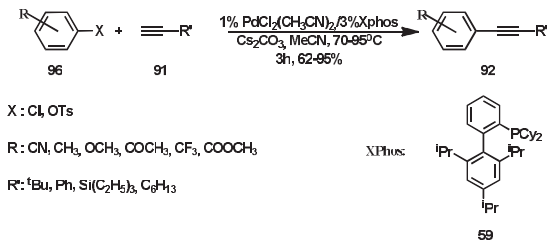
A kevés számú irodalmi példa alapján egyértelműen kiderül, hogy az aril-kloridok terminális acetilénnekkel történő kapcsolásában az alkalmazott ligandumnak kiemelkedő jelentősége van.

Plenio és munkatársai⁸⁹ ugyan réz segédkatalizátor alkalmazásával, viszonylag enyhe körülmények között kapcsoltak aril-kloridokat, a korábbiakhoz képest rövidebb reakcióidővel, DMSO-ban. Eljárásukkal sikeresen kapcsolhatók elektron dús és –hiányos klórvegyületek is aromás és alifás acetilénnekkel egyaránt (26. ábra).



26. ábra Aril-kloridok kapcsolása réz jelenlétében

Gelman és Buchwald⁹⁰ nagy térkitöltésű, bifenil alapú ligandummal értek el kiváló eredményeket, közleményükben tozilátokat is sikeresen kapcsoltak. A korábbi példákhoz képest alacsonyabb hőmérsékleten, kisebb katalizátorbemeréssel végezték a reakciót alifás acetilénszármazékokkal (27. ábra).

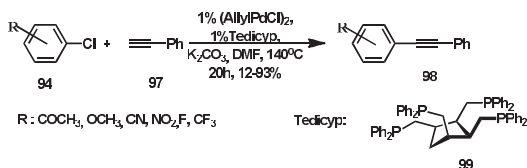


27. ábra Kapcsolás bifenil-alapú ligandummal

A kapcsolási reakció hatékony kivitelezéséhez réz segédkatalizátort nem használtak. Optimalizációs vizsgálatok során kimutatták, hogy a reakcióhoz hozzáadott réz inhibitorként viselkedik, és mennyiségének növelésével a reakció sebessége jelentős mértékben csökkent.

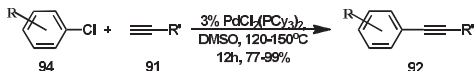
A réz aril-kloridok palládium-katalizált Sonogashira kapcsolására gyakorolt negatív hatására jelen pillanatban még nincsen elfogadott magyarázat.

Egy 2004-ben megjelent cikk⁹¹ a **28.** ábrán látható igen nagy térkitöltésű, elektron dús ligandummal nyerte a kívánt acetilénszármazékokat, oldószerként N,N-dimetil-formamidot, bázisként pedig K₂CO₃-ot alkalmazva (**28.** ábra).



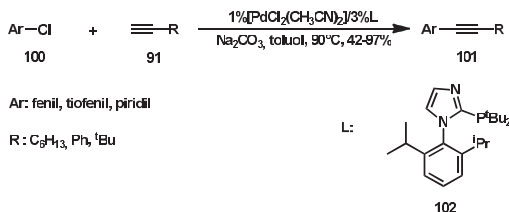
28. ábra Aril-kloridok kapcsolása 1 % katalizátorral

Kínai kutatók⁹² 2006-ban triciklohexilfoszfánt tartalmazó palládium-komplex segítségével érték el kiváló eredményeket. Az általuk kidolgozott eljárás hátránya azonban, hogy magas hőmérsékletet igényel, ami sok esetben a kiindulási anyagok bomlását okozza (**29.** ábra).



29. ábra Aril-kloridok kapcsolása triciklohexil-foszfán ligandummal

Beller és munkatársai⁹³ sikeresen kapcsoltak aromás klórvegyületeket N-fenil-imidazol típusú ligandumokkal, viszonylag alacsony hőmérsékleten, mindössze 1% PdCl₂(MeCN)₂ katalizátor jelenlétében toluolban 90°C-on. Kísérletsorozatukban hatékonyan alkalmaztak heteroaromás kloridokat is (**30.** ábra).

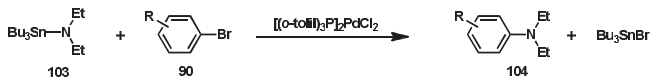


30. *ábra* Aril-kloridok kapcsolása imidazol-foszfánnal

Az irodalomban eddig még nem volt példa aril-kloridok Sonogashira kapcsolására csontszen hordozós katalizátorral. Célul tűztük ki munkánk során, hogy olyan katalizátorral valósítsuk meg aril-kloridok kapcsolását, amely újrahasznosítható.

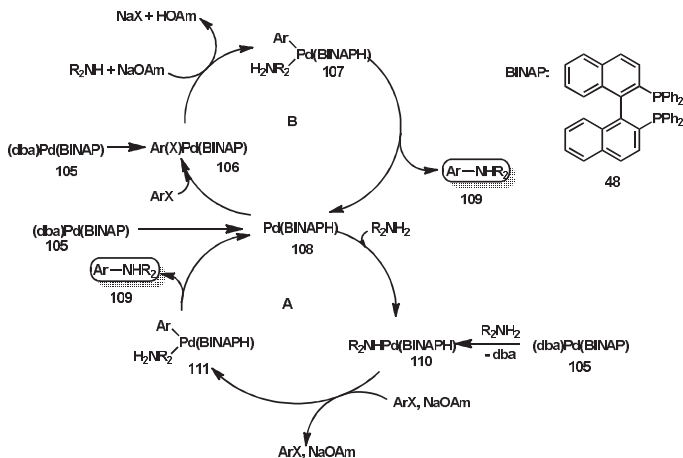
2.8. Buchwald-Hartwig kapcsolás

Keresztkapcsolási reakciókat napjainkban nemcsak szén-szén kötés kialakításában alkalmaznak elterjedten. Buchwald⁹⁴ és Hartwig⁹⁵ az 1990-es évek közepén egyidőben fedezték fel, hogy a palládium-katalizált reakciókban lehetőség nyílik szén-heteroatom kötés kialakítására is. A hagyományos utakon, aromás nukleofil szubsztitúcióval elérhető vegyületek meglehetősen korlátozott szerkezetekkel és szubsztituensekkel rendelkeztek. Nem aktivált aromás halogenidek reakcióba viteléhez igen magas hőmérsékletre és erélyes reakciókörülményekre volt szükség. Keresztkapcsolási reakciókkal azonban a korábban irányítási vagy elektronikus problémák miatt nem elérhető származékok is könnyen előállíthatóvá váltak. Elsőként Kameyama, Kosugi és Migita^{96,97} figyelték meg az 1980-as évek elején, hogy ónorganikus amidokkal nem aktivált aril-bromidok is reakcióba vihetők.



31. *ábra* Az első szén-heteroatom kötés kialakítása palládium-katalizátorral

Ez volt az első bizonyíték arra, hogy a palládium képes szén-heteroatom kötés kialakítására. Mechanizmusát tekintve a keresztkapcsolási reakciók elemi lépései ebben a katalitikus ciklusban is megtalálhatóak (32. ábra).



32. ábra A Buchwald-Hartwig reakció mechanizmusa

A katalitikus ciklusban az elemi lépések sorrendjére vonatkozólag különböző elképzelések léteznek. Az egyik esetben az oxidatív addíciót megelőzi a nukleofil koordinációja a Pd(0) hoz („A” ciklus). Buchwald és Blackmond⁹⁸ BINAP-Pd rendszerek kinetikai vizsgálatát végezték el kalorimetriás módszerekkel. Méréseikben úgy találták, hogy a reakciósebesség függ a halogenid és az amin mennyiségétől, de független a szerves bázis mennyiségétől. A vizsgálatok kimutatták továbbá, hogy a két ligandumot tartalmazó Pd(BINAP)₂ komplex a reakció során nem keletkezik. Buchwald és Blackmond javaslata alapján először vagy a palládium oxidatív addíciója játszódik le, vagy az amin asszociációja. Ez utóbbit alátámasztja a reakciósebesség függése az amin koncentrációjától. Szintén emellett az út mellett szól, hogy ha az katalizátor előzőleg aminnal kevertették, akkor a kevertetés időtartamának növelésével a reaktánsok hozzáadását követően a kapcsolás sebessége növekedett. Feltételezések szerint a bemutatott két ciklus párhuzamosan fut és az amin: aril-halogenid arány dönti el melyik milyen mértékben dominál.

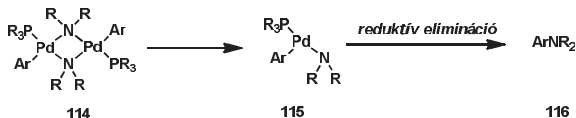
Hartwig és Driver a redukzív eliminációs lépés mechanizmusát tanulmányozták⁹⁹ Palládium-amid komplexeket készítettek egy- és kétfogú ligandumokkal. Kétfogú ligandumként dppf-et választottak. Úgy találták, hogy a redukzív elimináció sebességét egyáltalán nem befolyásolta, ha különböző mennyiségben trifenil-foszfánt adagoltak a

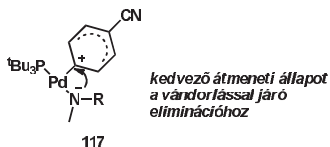
rendszerbe. Ebből arra lehet következtetni, hogy a redukzív eliminációt nem előzi meg ligandum disszociáció, hanem közvetlenül a tetrakoordinált komplexen látszódik le. A redukzív elimináció sebességét gyorsította, ha az aril gyűrű elektronhiányos volt. Az amin csoport szubsztituenseit tekintve a reaktivitás a diarilamin < arilamin < alkilamin sorban növekedett. Ebből a sorból kitűnik, hogy az elektronküldő csoportok a nitrogénatomon növelik a redukzív elimináció sebességét, ez a csoport nukleofilként közeledik az elektrofil szerepét betöltő aromás csoporthoz. A redukzív elimináció során kialakuló intermediert a legkönnyebben Meisenheimer típusú komplexként lehet felfogni.



33. ábra Redukatív elimináció kétfogú ligandummal

Egyfogú ligandumok jelenlétében azt tapasztalták, hogy dimer komplexek képződnek. A kinetikai mérések szerint ezek a komplexek disszociálnak és a redukzív elimináció a koordinatív telítetlen palládiumkomplexen megy végbe. Ez különösen igaz, ha elektronban dús, nagy térkitöltésű ligandumokat alkalmazunk (pl. Buchwald típusúak). Nagy térigényű ligandumok az egyligandumos komplexszerkezet képződését segítik elő, továbbá az erős elektronküldő csoport *transz* helyzetben a nukleofil sajátosságú aminhoz képest erősíti a nukleofil karaktert, ami kedvező a nitrogénvándorláshoz. Az aril-csoporthoz képest *transz* helyzetben koordinatív telítetlen hely található, tehát ebben a pozícióban nincsen σ -donor ligandum, amely csökkentené az aril-csoport elektrofil karakterét.

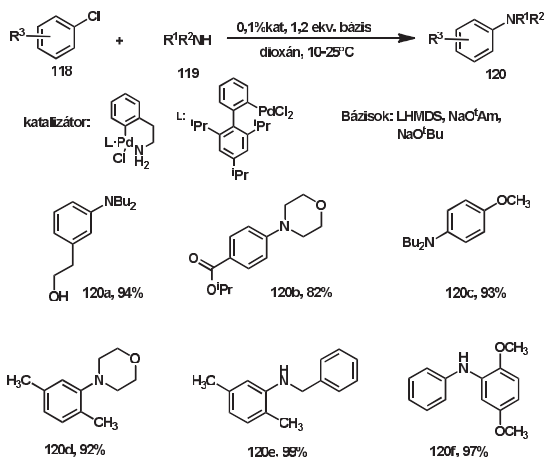




34. ábra Reduktív elimináció egyfogú, elektrondús ligandumokkal

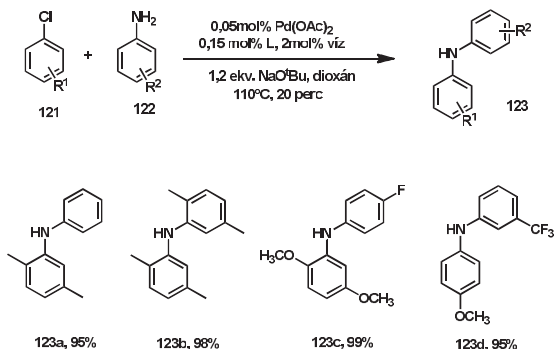
Napjainkra a szén-nitrogén kötés kialakítására használt Buchwald-Hartwig reakció igen elterjedtté vált. A kapcsolás segítségével leggyakrabban aromás aminok, heterociklusos vegyületek állíthatók elő nagy hatékonysággal. Ligandumként a többi keresztkapcsolási reakcióhoz hasonlóan itt is foszfán vagy karbén ligandumokat használnak leggyakrabban. A reakció primer és szekunder aminokkal is lejártszódik, habár néha eltérő katalizátorokat kell alkalmazni a különféle típusú aminok kapcsolásában. Az aminok közül az aromás aminok a legreaktívabbak, majd a ciklikus szekunder aminok. Aliciklusos szekunder aminok és alifás primer aminok kapcsolása palládium katalizált reakcióban nehezen kivitelezhető. Kapcsolópartnerként a keresztkapcsolási reakciókban hagyományosan alkalmazott aril-jodidok, -bromidok, -kloridok és -triflátok, újabban tozilátok is reakcióba vihetők.

Buchwald és munkatársai¹⁰⁰ hatékony eljárást dolgoztak ki, aril-kloridok alacsony hőmérsékleten végbemenő kapcsolására. Kísérleteikben olyan prekatalizátort használtak, amely igen stabil, jól tárolható, viszont a katalizátor aktív formája könnyen keletkezik belőle. Eljárásukban már 0,1% katalizátorral is végbement a kívánt kapcsolás szobahőmérséklet alatt is. Kiváló termeléssel állítottak elő változatos sztérikus és elektronikus tulajdonságú alifás és aromás aminokat (35. ábra). Halogénvegyületek mellett mezilátok kapcsolására is található példa az irodalomban¹⁰¹ ezzel a palládium prekuzorral.



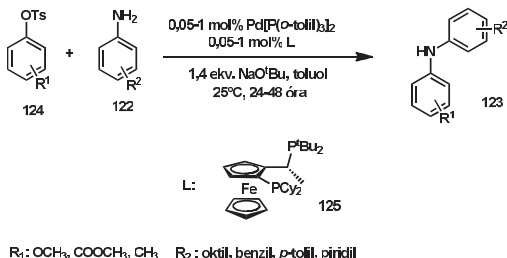
35. ábra Aril-kloridok kapcsolása aromás aminokkal

A katalizátor aktiválása történhet vízzel is, ahogy szintén Buchwald és munkatársai bemutatták 2008-as közleményükben¹⁰². Bifenil alapú ligandumaik használatával palládium(II)-acetátból víz segítségével képzik az aktív, palládium(0)-t tartalmazó katalizátort. A kiemelkedő aktivitást mutatja, hogy már 0,05% katalizátorral is sikeres kapcsolást hajtottak végre aromás kloridok és anilinszármazékok között. Ligandumként az előbbi példában bemutatott vegyületet alkalmazták. Ezt a palládium-redukálási módszert a keresztkapcsolási reakciók általános bemutatásánál részletesen tárgyaltam.



36. ábra Aril-kloridok aminálása aromás aminokkal

Hartwig és munkatársa¹⁰³ olyan eljárást dolgoztak ki, amellyel hatékonyan kapcsolhatók tozilátok és mezilátok is szobahőmérsékleten. Szintézisükben ferrocén alapú ligandumot használtak, palládium forrásként pedig *orto*-tolil-foszfán komplexet alkalmaztak (37. ábra).



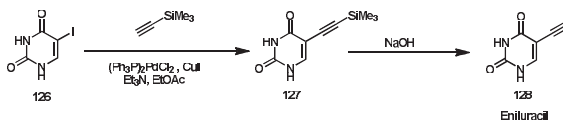
37. ábra Aril-tozilátok kapcsolása szobahőmérsékleten

A ferrocén alapú ligandum segítségével aril-halogenidek aminálása már 0,001% palládium jelenlétében¹⁰⁴ is kivitelezhető, ami alátámasztja a katalizátorrendszer nagy hatékonyságát.

Az irodalomban a doktori kutatásaim kezdetekor még nem volt példa Buchwald-Hartwig reakció megvalósítására csontszén hordozóra választott palládium katalizátorral. 2008-ban japán kutatók publikálták az első olyan közleményt¹⁰⁵, amely ezzel a témakörrel foglalkozik.

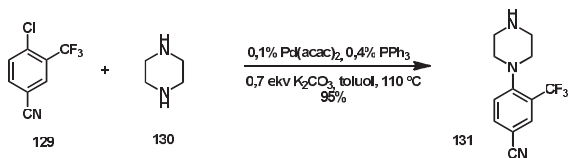
A Sonogashira és Buchwald-Hartwig reakció az utóbbi évtizedekben általánosan elterjedté vált. Számos természetes vegyület és gyógyszermolekula szintézisében alkalmazzák őket, nem ritka az ipari méretekben történő felhasználásuk.

Jó példa ipari alkalmazásukra a GlaxoSmithKline által gyártott eniluracil hatóanyag szintézise (38. ábra), amely képes meggátolni az egyik legígéretesebb rákellenes szert idő előtt lebontó dihidropirimidin dehidrogenáz enzim működését. Szintézisében az egyik kulcslépés a Sonogashira reakció, amelyet több mint 60 kg-os méretben hajtottak végre¹⁰⁶:



38. ábra Eniluracil szintézise ipari méretekben

Buchwald-Hartwig reakciót is elterjedten alkalmaznak az iparban, hiszen számtalan olyan biológiailag aktív molekula létezik, amelyek aromás gyűrűhöz kapcsolt aminokat tartalmaznak, úgy mint piperidin, morfolin. Példaként Buchwald és munkatársai¹⁰⁷ 2006-ban közzétett eredményeit mutatom, be, ahol 250 literes reaktorban hajtottak végre sikeres kapcsolásokat, továbbá a bifenil-alapú ligandumok méretnövelt szintézisét is megvalósították (39. ábra)



39. ábra Méretnövelt Buchwald-Hartwig kapcsolás

3. Saját eredmények

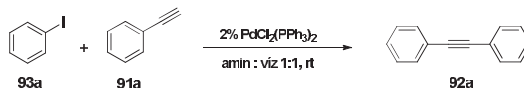
A következő fejezetben saját munkánk eredményeit mutatom be. Elsőként rézmentes körülmények között kivitelezett Sonogashira kapcsolat lehetőségét vizsgáltunk aminok jelenlétében enyhe reakciókörülmények között. Ezt követően a legkevésbé reaktív, ám könnyen hozzáférhető, kedvező áru aril-kloridok reakcióba vitelét tűztük ki célul, katalizátorként hordozóra választott palládiumot alkalmazva. Palládium-csontszén katalizátor segítségével végzett kapcsolási reakció megteremtheti a katalizátor ismételt felhasználásának lehetőségét, továbbá csökkentheti a termékben megjelenő palládiumszenyezés mértékét, amely ipari alkalmazásokban igen fontos szempont. Doktori kutatásaim során a szén-szén kötés kialakításával járó Sonogashira reakció fejlesztésén kívül a csontszénre választott palládium katalizátor alkalmazhatóságát vizsgáltam szén-heteroatom kötés kialakításában, amelyre a munka kezdetekor irodalmi példa nem létezett. Optimaltam a reakciót befolyásoló paramétereket, különös tekintettel a ligandumra, bázisra, hőmérsékletre és az alkalmazott oldószerre. Munkám utolsó részében a különböző, kereskedelmi forgalomban kapható csontszén palládium-katalizátorok aktivitását hasonlítottam össze négyfajta keresztkapcsolás reakcióban. A kísérleti eredmények szerint jelentős különbségek mutatkoznak az azonos palládium tartalmú katalizátorok között.

3.1. Sonogashira kapcsolat vizsgálata rézmentes körülmények között

Célkitűzéseink között szerepelt a Sonogashira reakció megvalósítása rézmentes körülmények között, hiszen ezzel a melléktermékként jelentkező butadiin képződését nagymértékben kiküszöbölhetnénk. Az eddigi mechanizmusvizsgálatok alapján a reakcióban az oldószer polarításának és hidrogénkötés kialakítására való hajlamának kulcsszerepe van, hiszen az ilyen tulajdonságokkal bíró oldószerek képesek a katalitikus ciklus intermedierei között szereplő ionos vegyületek stabilizálására. A nagy térkitöltés ugyanakkor gátolja a stabilizáló képességet. Meghatározó a bázis erőssége, hiszen ez a terminális acetilén deprotonálásában elengedhetetlenül fontos. Ezen érveket megfontolva úgy gondoltuk, hogy aminok alkalmazása vizes közegben kedvezően befolyásolná a rézmentes körülmények között kivitelezett reakciót.

3.1.1. Az amin hatása a reakcióra

Elsőként számos amint vizsgáltunk fenilacetilén és jódbenzol vizes közegben 25°C-on argon atmoszférában kivitelezett modellreakciójában. Palládium-katalizátorként a könnyen elérhető, stabil, jól kezelhető $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ komplexet használtuk.



Sorszám	Amin	15 perc	30 perc	45 perc	60 perc	90 perc
1	DIPEA		0			0
2	TEA		6			23
3	Cy ₂ NMe		0			0
4	Bu ₃ N		0			0
5	Pr ₃ N		0			0
6	DABCO	15	34	44	49	60
7	Et ₂ NH		9			27
8	Pr ₂ NH		30			51
9	Bu ₂ NH		0			0
10	ⁱ Bu ₂ NH		0			11
11	Hex ₂ NH		0			0
12	Cy ₂ NH		7			21
13	DIPA	38	63	85	96	100(84)*
14	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin	28	36	40	46	49
15	Morfolin		0			0
16	Pirrolidin		33			55
17	N-Metilpiperazin		47			71
18	1-Metilimidazol		0			0
19	^t PrNH ₂	0	4	11	22	31
20	PrNH ₂	44	75	83	94	100(86)*
21	BuNH ₂	44	65	78	89	100
22	^s BuNH ₂	46	72	87	94	100(99)*
23	ⁱ BuNH ₂	34	54	73	78	100
24	^t BuNH ₂	39	62	77	85	96(93)*
25	CyNH ₂	33	64	81	91	100(96)*

(* Izolált kitermelés)

I. táblázat Aminok vizsgálata rézmentes Sonogashira kapcsolásban

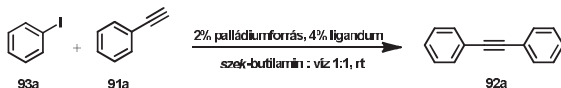
Az alifás tercier aminok (DIPEA: diizopropil-etilamin, TEA: trietilamin, Cy₂NMe diciklohexil-metilamin, Bu₃N: tributilamin, Pr₃N: tripropilamin) jelenlétében végzett reakciók során nem tapasztaltunk átalakulást, ám DABCO (1,4-diazabicklo[2.2.2]-oktán)

alkalmazásával sikerült termékképződést kimutatnunk GC/MS vizsgálatokkal (1. táblázat 1-6 sorok) . A jelenség feltehetően sztérikus hatásokkal magyarázható, mivel a DABCO gyengébb bázis, ám a térkitöltése jóval kisebb, mint a többi tercier aminé. A szekunder dialkilaminok között a diizopropilamin kitűnő bázisnak bizonyult az átalakításban, teljes konverziót értünk el 90 perc után szobahőmérsékleten DIPA-víz 1:1 arányú elegyében (7-13. sorok). Az alkil csoport megváltoztatásával a katalitikus aktivitás drámaian lecsökken, és gyakorlatilag nincs átalakulás. A diizopropil amin kiemelkedő hatását a többi szekunder nyílt láncú aminhoz képest sztérikus és elektronikus hatásokra vezethetjük vissza. A reakciót ciklusos szekunder aminokkal vizsgálva - úgy mint pirrolidin, N-metilpiperazin, 2,2,6,6-tetrametilpiperidin - észleltünk némi átalakulást, ám a morfolin és az 1-metilimidazol egyáltalán nem voltak alkalmasak a reakció kivitelezésére (14-18 sorok). Bár a primer aminok alkalmazása Sonogashira reakcióban nem szokványos, a teljesség kedvéért kísérleteinket mégis a primer aminok vizsgálatával folytattuk. Úgy találtuk, hogy a jódbenzol és fenilacetilén közötti kapcsolási reakció igen gyorsan végbemegy primer aminok bázisként történő alkalmazása esetén. A 90 perces reakcióidőt követően a jódbenzol teljes mennyisége elfogyott, és kizárólag a várt termék keletkezett. Meglepő módon az *iso*-propilamin a többi primer aminhoz képest lényegesen kisebb aktivitást mutatott. Ez különösen meglepő, hiszen a szekunder aminok közül a di-*iso*-propilamin bizonyult a legmegfelelőbbnek.

Az aminok hatásának szisztematikus vizsgálatát követően néhány reakciót preparatív méretben is végrehajtottunk primer aminok jelenlétében, hogy a difenilacetilénre vonatkozó kitermelési adatokat is összevethessük egymással. Az 1. táblázatban szereplő primer aminok közül *szek*-butilamin-víz 1:1 arányú elegyében értük el a legnagyobb izolált kitermelést, így ezt választottuk a további vizsgálatokhoz bázisnak.

3.1.2. A ligandum hatása a reakcióra

A további kísérleteink során a ligandum kapcsolási reakcióra gyakorolt hatását tanulmányoztuk részletesebben. Modellreakcióként ebben az esetben is jódbenzol és fenilacetilén reakcióját választottuk. A reakciókat 25°C-on hajtottuk végre 2 mol% palládium és 4 mol% ligandum jelenlétében *szek*-butilamin:víz 1:1 térfogatarányú elegyében argon atmoszférában.



Sor	Palládium kat.	Ligandum	Konverzió, %				
			15 perc	30 perc	45 perc	60 perc	90 perc
1	PdCl ₂	-	0	0	0	3	10
2	PdCl ₂	^t Bu-XPhos	0	0	0	0	0
3	PdCl ₂	Cy ₃ P	0	0	0	0	0
4	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	-	0	0	0	0	0
5	PdCl ₂	(1-Naftil) ₃ P	0	0	0	0	0
6	PdCl ₂	(o-Tolil) ₃ P	0	0	0	0	0
7	PdCl ₂ (o-Me-PPh ₃) ₂	-	0	0	0	0	0
8	PdCl ₂	(Mezitol) ₃ P	0	0	0	0	6
9	PdCl ₂	(2-Furil) ₃ P	27	54	75	86	97
10	PdCl ₂	(4-Fluorofenil) ₃ P	43	58	68	74	88
11	PdCl ₂	(4-Metoxifenil) ₃ P	41	56	65	73	84
12	PdCl ₂	(3,5-Bisz-trifluorometil) ₃ P	0	4	20	39	61
13	PdCl ₂	PPh ₃	35	58	79	90	100
14	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	43	69	86	96	100
15	1 mol % PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	25	45	62	75	87
16	0.5 mol % PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	13	23	32	44	59
17	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ *	-	37	61	71	84	95
18	PdCl ₂	BINAP**	0	0	2	12	51
19	PdCl ₂	Xanthphos**	4	8	12	20	30
20	PdCl ₂	dppe**	4	10	15	20	26
21	PdCl ₂	dppp**	8	17	23	32	43
22	PdCl ₂	dppb**	7	17	22	32	40
23	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	11	37	70	83	99
24	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	0	0	3	5	12

2. táblázat Ligandumok vizsgálata rézmentes Sonogashira kapcsolásban. * Levegőn kivitelezett reakció; ** 2 mol % ligandum

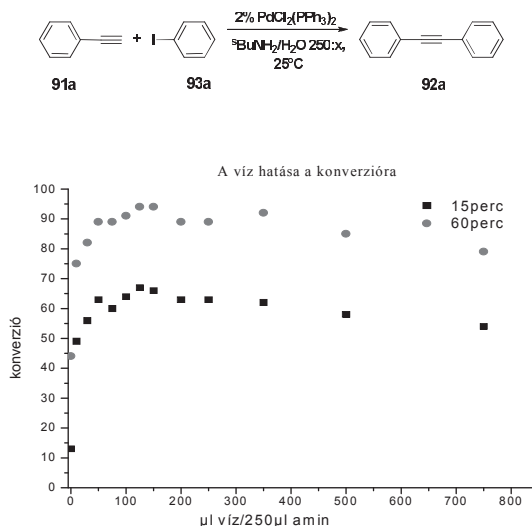
Köztudott, hogy az kapcsolási reakciókban alkalmazott ligandum sztérikus és elektronikus tulajdonságai igen nagy kihatással vannak a reakció lefutására katalitikus

rendszerekben. A ligandum reakcióra gyakorolt hatására irányuló vizsgálatokat PdCl_2 katalizátorral hajtottuk végre. Ligandum hiányában nem történt átalakulás a 45 perc után és 90 perc elteltével is csak 10% konverziót tapasztaltunk (2. táblázat 1 sor). Ez az eredmény azt mutatja, hogy a kapcsolási reakció akár ligandummentes körülmények között is végbemegy azonban a kapcsolás sebessége elmarad a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ komplexszel végzett reakciók sebességétől. Nagy térkitöltésű bifenil alapú ligandumok és triciklohexilfoszfán nem mutattak aktivitást, sőt terméket egyáltalán nem tudtunk kimutatni ezekben a reakcióelegyekben 90 perc után (2-3 sorok). Szintén nem tapasztaltunk átalakulást a következő nagy térkitöltésű ligandumokkal: tri-1-naftil-, tri-(*orto*-tolil)-, trisz-(2,4,6-trimetilfenil)-foszfán (5,6,8 sorok). Valószínűleg ezek a ligandumok az amin felesleg jelenlétében nem képesek koordinálódni a palládiumhoz sztérikus gátoltságuk következtében. Azonban a kísérleteket megismételtük triciklohexilfoszfán és tri(*o*-tolil)foszfán PdCl_2 -vel készült komplexeivel is de átalakulást ezekben az esetekben sem tapasztaltunk (4,7 sorok). Ebből arra következtettünk, hogy az amin kicserélődése a ligandummal igen gyorsan lejátszódó folyamat. A kapcsolási reakció tri-(2-furil)foszfán jelenlétében 90 perc alatt 97%-os konverzióval lejátszódott (9. sor), akárcsak az olyan triarilfoszfánok esetében, amelyek elektronszívó (F) vagy – küldő (OMe) csoportokat tartalmaznak a *para* pozícióban (10, 11 sorok). Habár a *para* helyettesítők elektronikus tulajdonságai jól láthatóan nincsenek jelentős hatással a konverzióra, a nagyon elektronhiányos foszfánok mint trisz-(3,5-bisz-trifluormetil)-foszfán kisebb aktivitást mutatnak (61% konverzió 90 perc alatt, 12 sor). Ennek oka abban keresendő, hogy a koordinációs képessége az ilyen ligandumoknak csökkent. A legjobb átalakulást trifenilfoszfánnal értük el, függetlenül attól, hogy előre elkészített komplexet használtunk vagy külön-külön mértük be a katalizátort és a ligandumot (13, 14 sorok). Vizsgáltuk a katalizátor mennyiségének hatását is a reakció lefutására. Habár a katalizátor mennyiségének 1 illetve 0,5%-ra való csökkentése jelentős visszaesést okozott a konverzióban (15, 16 sorok), ám a reakció így is teljes volt 2 és 4 óra után. A reakció csaknem azonos sebességgel játszódik le aerob körülmények között is, ugyanezzel a palládiumkomplexszel (17. sor). Kétfogú ligandumok jelenlétében végzett reakciók során szintén kimutattuk a várt difenilacetilén keletkezését, azonban ezen ligandumokkal elvégzett reakciók vizsgálata során kapott konverziók közel fele akkorának bizonyultak, mint trifenilfoszfánnal végzett reakciók esetében kapott értékek.

Alternatív palládium forrásként $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -ot használva a PdCl_2 -dal végzett reakciókhoz viszonyítva közel azonos eredményeket kaptunk (23. sor). Meglepő módon a palládium (0)-t tartalmazó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ által mutatott aktivitás jelentősen alatta maradt a $\text{Pd}(\text{II})$ sók aktivitásánál (24 sor). Miután a levegőn stabil, könnyen kezelhető $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_3$ reaktivitás szempontjából ideális választásnak bizonyult az átalakításhoz, a további kísérleteinkhez ezt a komplexet használtuk katalizátorként.

3.1.3. Víz szerepe a reakcióban

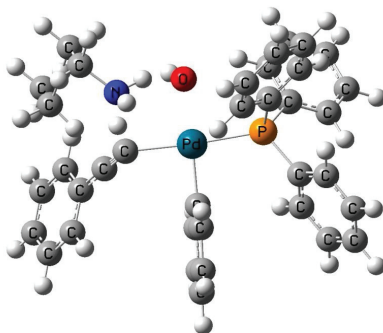
Eddigi vizsgálataink során a jódbenzol és fenilacetilén között lejátszódó Sonogashira kapcsolás kivitelezéséhez amin:víz 1:1 térfogatarányú elegyét használtuk oldószerként. Felmerült a kérdés, hogy a víz jelenléte és mennyisége milyen mértékben befolyásolja a reakciósebességet. További kísérleteinkben a víz mennyiségének hatását vizsgáltuk a rézmentes körülmények között kivitelezett kapcsolási reakció lefutására.



40. ábra Víz hatása a reakció lefutására

Elsőként frissen desztillált vízmentes *sze*k-butilaminban hajtottuk végre a kapcsolási reakciót, majd különböző térfogatarányú amin-víz oldószerkelegyek teszteltünk. Minden reakcióban 250 μ l *sze*k-butilamint és 2 % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ használtunk. Vízmentes közegben csak 13%-os konverziót tapasztaltunk 15 perc után, míg 10 mikroliter víz jelenlétében ugyanennyi idő után már 49 %-os volt az átalakulás. A víz mennyiségének 30 ill. 50 mikroliterre történő emelésével a konverziók tovább növekedtek. További víz hozzáadás már nem volt ekkora hatással a reakcióra, ezért ideálisnak a víz: amin 125:250 250:250 közti térfogatarány mondható. Az aminok mellett erős szervesetlen bázisokat is kipróbáltunk a vizes oldatban. 1,5 ekvivalens KOH-t alkalmazva a reakció igen gyorsan, mintegy 30 perc alatt teljes konverzióval játszódott le szobahőmérsékleten.

A jelenség magyarázatára a kutatócsoportunkban vendéghallgatóként dolgozó Lauri Sikk végzett elméleti kémiai számításokat. Úgy találta, hogy a megnövekedett reaktivitásnak feltételezhetően az oka, hogy a palládiumkomplexe a halogenidion a víz jelenlétében hatására hidroxidionra cserélődik. Ez hidroxidion képes hidrogénhidas kölcsönhatással stabilizálni a primer amint, feltételezhetően ebben rejlik a primer aminok kiemelkedő aktivitásának oka. A számítások továbbá kimutatták, hogy az amin sztérikus sajátosságai jelentős mértékben befolyásolják a deprotonálódáson keresztül kialakuló etinil-palládium intermedier kialakulását. A hidroxó-palládium komplexen keresztül történő deprotonálódás létjogosultságát megerősíti a KOH jelenlétében tapasztalt nagymértékű konverziónövekedés.

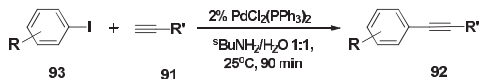




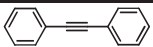

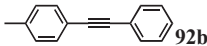

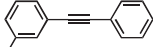

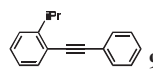
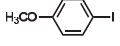
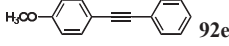

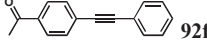

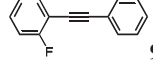

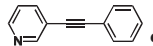

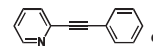

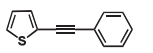
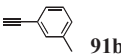
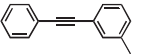
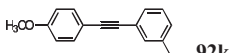
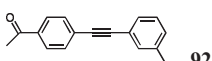
132


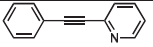
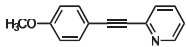
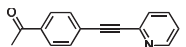

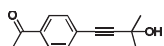

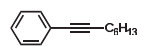
41. ábra Számított átmeneti állapot a terminális acetilén hidroxid ion és primer amin asszisztált intramolekuláris hidrogéntranszfer deprotonálódására

3.1.4. A reakció általánosíthatósága

Az optimalizációs kísérleteket követően a reakciókörülmények preparatív alkalmazhatóságát és kiterjesztheségét vizsgáltuk különböző aril-jodidok és terminális acetilének palládium-katalizált kapcsolási reakcióiban réz segédkatalizátor hozzáadása nélkül.



Sorszám	Aril-jodid	Alkin	Termék	Kitermelés(%)
1	 93a	 91a	 92a	99
2	 93b	91a	 92b	90
3	 93c	91a	 92c	94
4	 93d	91a	 92d	93
5	 93e	91a	 92e	84
6	 93f	91a	 92f	87
7	 93g	91a	 92g	96
8	 93h	91a	 92h	94
9	 93i	91a	 92i	92
10	 93j	91a	 92j	88
11	93a	 91b	 92c	95
12	93e	91b	 92k	89
13	93f	91b	 92l	96

Sorszám	Aril-jodid	Alkin	Termék	Kitermelés(%)
14	93a	 91c	 92i	88
15	93e	91c	 92m	87
16	93f	91c	 92n	92
17	93f	 91d	 92o	83*
18	93a	 91e	 92p	78*

3. táblázat Sonogashira kapcsolása rézmentes körülmények között; * KOH jelenlétében végzett kapcsolás

2 % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátor jelenlétében *szek*-butilamin:víz rendszerben, 25°C-on először fenilacetilént reagáltattunk különböző aril-jodidokkal, amelyek elektronszívó és küldő helyettesítőket egyaránt tartalmaztak. Ezekben a kapcsolási reakciókban 90 perc reakcióidőt követően jó-kiváló termeléssel (84-99%) nyertük a kívánt diaril acetiléneket (3. táblázat 1-10. sorok), még a sztérikusan gátolt 2-izopropil-jódbenzol esetében is (4. sor). Heteroaromás rendszerek (2-jódpiridin, 3-jódpiridin, 2-jódtiofén) szintén hatékonyan kapcsoltak fenilacetilénnel az optimálisnak talált körülmények között (8-10 sorok). 3-etinitoluol kapcsolása szintén kiváló termeléssel szolgáltatta a megfelelő diszubsztituált acetilénészarmazékokat (11-13. sorok). 2-piridilacetilén esetében is sikeresen hajtottunk végre kapcsolási reakciót jódbenzolon, 4-jódanizolon és 4-jódbenzofenonon (14-16 sorok). Alifás acetilének esetében KOH jelenléte szükségesnek bizonyult a reakció hatékony kivitelezéséhez, de a reakció így is csak 8 óra alatt játszódott le teljes konverzióval. A KOH nélkül végzett reakciók során azt tapasztaltuk, hogy az erős szervesetlen bázis hiányában nem éri el a reakció a teljes konverziót még 24 óra után sem az alkalmazott körülmények között.

Összefoglalva eddigi eredményeinket elmondható, hogy vizsgáltuk különböző aminok alkalmazhatóságát bázisként és oldószerként vizes közegben rézmentes Sonogashira kapcsolásban. Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy a primer aminok a legmegfelelőbbek az átalakításhoz szobahőmérsékleten 2 % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátor jelenlétében. Megállapítottuk, hogy a víz jelenléte jelentősen gyorsítja a reakció lefutását. Megmutattuk,

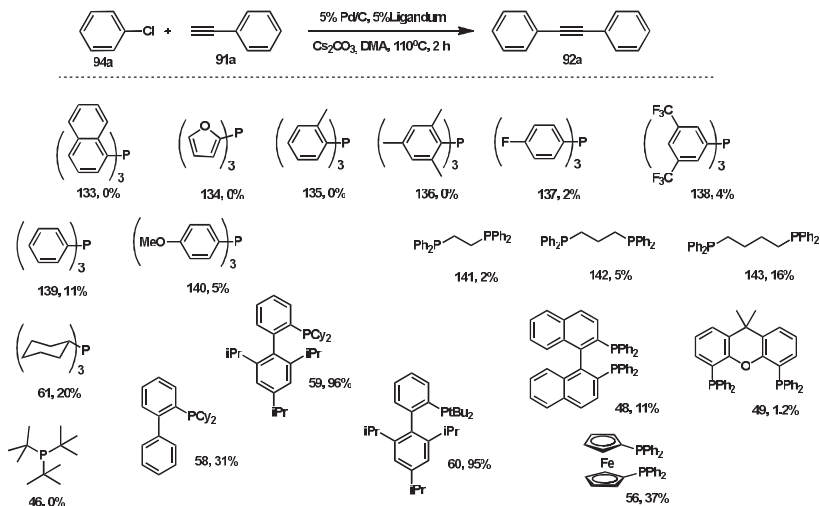
hogy KOH hozzáadásával a kapcsolás tovább gyorsítható a víz-amin oldószerkeletben kivitelezett reakciók esetében. A Sonogashira kapcsolást sikeresen alkalmaztuk különféle szterikus és elektronikus tulajdonságokkal rendelkező aril-jodidok és változatos terminális acetilének reakciójában.

3.2. Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása hordozóra választott palládium-katalizátorral

Céljaink között szerepelt, hogy a rézmentes Sonogashira kapcsolást megvalósítsuk a keresztkapcsolási reakciókban kevésbé aktív aril-kloridokkal. Az aril-kloridok sokkal könnyebben hozzáférhetők, olcsóbbak így a kapcsolási reakciókban előnyösebb lenne az alkalmazásuk a többi halogénzármazékhoz képest. Amellett, hogy a Sonogashira reakciót rézmentes körülmények között valósítjuk meg egyre nagyobb az igény arra, hogy a katalizátorként alkalmazott drága átmenetifém újrahasonosítható formában használjuk a reakcióban, ezzel is csökkentve a fajlagos költségeket. Gyógyszeripari alkalmazásokat tekintve pedig döntő fontosságú a végtermékben található palládium-szennyezés mértékének csökkentése, hiszen erre vonatkozólag igen szigorú határértékeket kell betartani ($\text{Pd} < 5 \text{ ppm}$). Ipari szempontból szintén előnyös lenne a reakciót a legolcsóbb, legkönnyebben hozzáférhető aril-kloridokkal megvalósítani. Ezek reakcióba vitele nem könnyű, az irodalomban is csak néhány példa található, ezek azonban mind homogén forrásból biztosítják a szükséges katalizátort, így a visszanyerhetőség problémákba ütközik. A csekély számú irodalomból kitűnik, hogy a ligandumnak kulcsszerepe van az átalakításban. Vizsgálatainkat most is optimalizációs kísérletekkel kezdjük. Mivel a ligandumok kulcsparaméternek számítanak, ezek tesztelésével kezdjük a vizsgálatokat.

3.2.1. A ligandum hatása a kapcsolási reakcióra

Modellreakcióként klórbenzol (**94a**) és fenilacetilén (**91a**) között lejátszódó Sonogashira kapcsolását választottuk. A kiindulási körülményeket irodalmi analógiák alapján választottuk. Ennek megfelelően poláris oldószerként dimetil-acetamidot (DMA) választottunk, bázisként pedig Cs_2CO_3 -ot. A kapcsolási reakciókat 110°C -on végeztük 5 % palládium jelenlétében 10m/m%-os Pd/C-et használva palládiumforrásként.



42. ábra A ligandumok hatásának vizsgálata

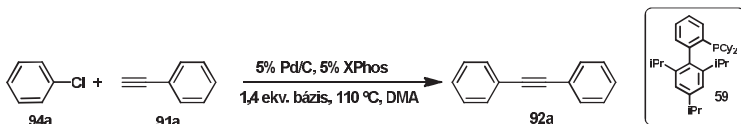
Sem az elektrondús sem pedig az elektronihiányos triarilfoszfánok nem bizonyultak hatékonyak az átalakításban. Meglepő módon a nagy térkitöltésű trialkil foszfánok, mint például a ^tBu₃P (**46**) nem mutattak katalitikus aktivitást. Ezzel szemben Cy₃P (**61**) alkalmazásával 20% konverziót értünk el 12 óra reakcióidő után. A kétfogú ligandumok között a bisz-difenilfoszfáno-ferrocén (dppf, **56**) mutatta a legnagyobb katalitikus aktivitást (37%). A nagy térkitöltésű, elektrondús bifenil alapú ligandumok sokkal hatékonyabbnak mutatkoztak az eddigieknél. Bifenil-diciklohexil-foszfán (**58**) alkalmazásával 31%-os konverzió érhető el, azonban csaknem teljes konverziót észleltünk a tri-*iso*-propil helyettesített *orto*-bifenilfoszfán ligandumokkal (XPhos (**59**), ^tBuXPhos(**60**)). A ligandumvizsgálat eredményei alapján megállapítottuk, hogy az utóbbi ligandumokkal hatékonyan kivitelezhető a klórbenzol Sonogashira kapcsolása fenilacetilénnel ezért további kísérleteinkhez XPhos ligandumot választottunk.

3.2.2. A bázis hatásának vizsgálata

A ligandum reakcióra gyakorolt hatására irányuló kísérleteinkben irodalmi analógiákra támaszkodva bázisként Cs₂CO₃-ot használtunk. A cézium-karbonát alkalmazása keresztkezelési reakciókban igen közkedvelt, azonban hátránya a nagy moláris tömege és

viszonylag magas ára, továbbá genotoxikus. A Cs₂CO₃ lehetséges helyettesítésének érdekében különböző báziserősséggel rendelkező szerves és szervetlen bázisokat vizsgáltunk aril-kloridok Sonogashira kapcsolásában.

A reakciókat DMA-ban 110°C-on végeztük argon atmoszférában 5% Pd/C és 5 % XPhos ligandum jelenlétében. A vizsgált szerves bázisok, mint az aminok (DIPA, diciklohexil-metilamin) egyáltalán nem bizonyultak alkalmas bázisnak a kapcsolás kivitelezéséhez. Habár erős szerves (^tBuOK, ^tBuONa, MeONa) és szervetlen (KOH, NaOH) bázisok jelenlétében a klórbenzol elfogyott ugyan a reakcióelegyből, ám sajnos a várt termék keletkezése helyett bomlást tapasztaltunk. A karbonát típusú bázisok közül a Li₂CO₃ jelenlétében nem tudtunk kimutatni a várt kapcsolt terméket. Azonban Na₂CO₃ jelenlétében a reakció 96%-os konverzióval játszódott le, kálium-karbonáttal pedig teljes konverziót értünk el 12 óra reakcióidő után. A bázisok összehasonlító vizsgálatának eredményei alapján további kísérletekhez K₂CO₃-ot használtunk bázisként.



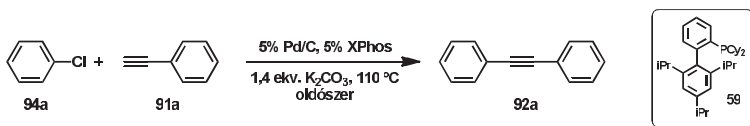
Bázis	<i>t</i> (h)	Konverzió (%)
Li ₂ CO ₃	12	0
Na ₂ CO ₃	12	96
K ₂ CO ₃	12	100
KO ^t Bu	12	bomlás
NaO ^t Bu	12	bomlás
NaOMe	12	bomlás
KOH	12	bomlás
NaOH	12	bomlás
DIPA	12	0
MeNCy ₂	12	0

4. táblázat A bázisok hatásának vizsgálata

3.2.3. Az oldószer hatásának vizsgálata

A kapcsolási reakcióhoz kivitelezéséhez az előző vizsgálatainkban oldószernek a DMA (N,N-dimetilacetamid) ideális választásnak tűnt, ám más oldószereket

alkalmazhatóságát is tanulmányoztuk. DMA-ban a reakció teljes volt 5% Pd/C-vel, 5% ligandummal 110°C-on 2 óra alatt. DMF-ben (N,N-dimetil-formamid) és DMSO-ban (dimetil-szulfoxid) hasonló eredményeket kaptunk, ám dioxánban és toluolban a reakció alacsonyabb konverziókkal játszódott le, míg acetonitril egyáltalán nem volt megfelelő a reakció kivitelezéséhez.

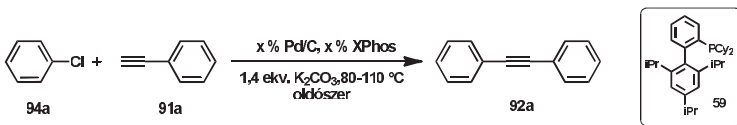


<i>Oldószer</i>	<i>T (°C)</i>	<i>t (h)</i>	<i>Konverzió (%)</i>
Toluol	110	2	62
DMF	110	2	100
Dioxán	110	2	90
Acetonitril	110	2	0
DMSO	110	2	100

5. táblázat Az oldószer hatásának vizsgálata

3.2.4. A katalizátor mennyiségének és a hőmérséklet hatása

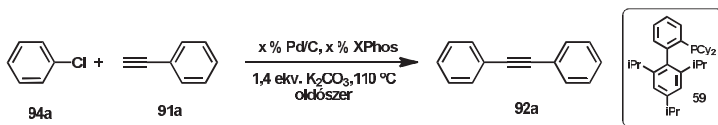
A klórbenzol fenilacetilénnel történő kapcsolásához az előzőekben sikerült megválasztanunk a megfelelő ligandumot, bázist és oldószert. Ezeket a reakciókat 110°C-on végeztük 5 mol% palládium-katalizátor jelenlétében. További vizsgálatainkban a hőmérséklet és a hozzáadott palládium mennyiségének csökkentését kívántuk megvalósítani. Ennek érdekében a klórbenzol és fenilacetilén kapcsolási reakcióját 80-100°C hőmérséklettartományban 1 és 3 mol% katalizátor jelenlétében vizsgáltuk DMF-ben, DMA-ban és DMSO-ban. A 6. táblázatban összefoglalt eredmények azt mutatják, hogy a reakcióhoz szükséges Pd/C mennyisége 1 mol%-ra csökkenthető, azonban ilyen mennyiségű katalizátor jelenlétében a hőmérséklet változtatására a kapcsolat igen érzékeny. A vizsgálatok kimutatták, hogy a reakcióhoz 100-110°C szükséges.



Katalizátor [Pd] (%)	Oldószer	T (°C)	Idő (h)	Konverzió (%)
3	DMA	80	2	24
		80	18	89
		90	2	92
		100	2	99
1	DMA	80	2	3
		80	18	4
		90	2	46
		100	2	77
3	DMF	80	2	26
		80	18	83
1	DMF	80	2	7
		80	18	26
3	DMSO	80	2	61
		80	18	72
		90	2	90
		100	2	95
1	DMSO	80	2	5
		80	18	65
		90	2	71
		100	2	83

6. táblázat A katalizátor mennyiségének és a hőmérséklet hatásának vizsgálata

További vizsgálatokban a reakcióelegy hőmérsékletét 110°C-on tartva képesek voltunk a katalizátorbemerést 0.5%-ra csökkenteni anélkül, hogy az aktivitás jelentősen csökkent volna (2h alatt teljes konverzió DMA-ban, 7. táblázat).

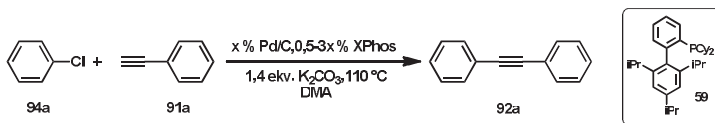


<i>Oldószer</i>	<i>Katalizátor [Pd] (%)</i>	<i>Konverzió (%)</i>
DMA	3	100
DMA	1	100
DMA	0,5	100
DMF	3	100
DMF	1	95
DMSO	3	100
DMSO	1	100

7. táblázat A katalizátor mennyiségének hatása

3.2.5. A fém-ligandum arány optimális megválasztásának vizsgálata

Mivel a keresztkapcsolási reakciók részlépéseit nagymértékben befolyásolják a palládium körüli asszociációs-disszociációs folyamatok, ezért a palládium-ligandum arány is kulcsfontosságú tényező lehet az aril-kloridok Sonogashira reakciójában. Ennek vizsgálatát is elvégeztük az optimált reakciókörülményeket felhasználva a palládium:ligandum arányát 2:1, 1:1, 1:2 és 1:3-nak választottuk. Jelentős különbséget az első két esetben tapasztaltunk, ami azt mutatja, hogy a fém-et és a ligandumot legalább 1:1 arányban kell adagolni a rendszerhez. A katalizátor:ligandum arány további növelésével a konverzió értékek nem változtak, így eredményeink szerint a katalizátor: ligandum arány 1:1-es értéke ideális. Ez alapján feltételezhető, hogy a katalizátor aktív formájában a palládiumhoz egy vagy két foszfánnál több ligandum nem tud kapcsolódni, mert a ligandum felesleg nem befolyásolja jelentősen a ligandum-disszociációs folyamatokat.

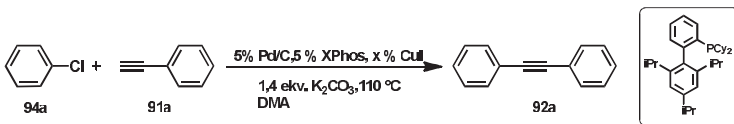


<i>Katalizátor: Ligandum</i>	<i>Idő(h)</i>	<i>Konverzió (%)</i>
2:1	1	23
	3	46
1:1	1	71
	3	100
1:2	1	72
	3	100
1:3	1	73
	3	100

8. táblázat A katalizátor és a ligandum arányának vizsgálata

3.2.6. A réz inhibitor hatása

Utolsó paraméterként a réz hatását vizsgáltuk, hiszen egy korábbi publikációban Ahogy az irodalmi bevezetőben említettem, Buchwald és munkatársai beszámoltak arról, hogy aril-kloridok kapcsolásában a korábban segédkatalizátorként alkalmazott réz, nemhogy elősegíti, hanem egyenesen gátolja a reakció lefutását⁹⁰.



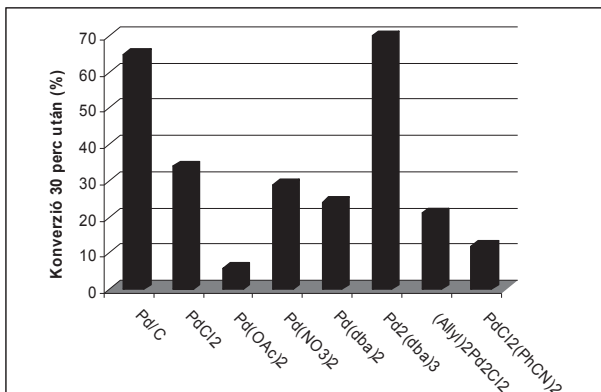
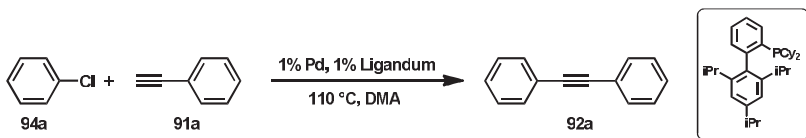
CuI (%)	Konverzió (%)
0	98
0.5	0
1	0
2	0
3	0
5	0

9. táblázat A réz inhibitor hatása

Az előzőekben kidolgozott körülmények között elvégezve a Sonogashira kapcsolást, már 0.5 mol% réz(I)-jodid jelenléte is megállította reakciót. Habár számos kutatócsoport beszámolt a réz inhibíciós hatásával kapcsolatos jelenségről, ezidáig még nem sikerült magyarázattal szolgálni a réz aril-kloridok kapcsolásában betöltött szerepéről.

3.2.7. A Pd/C katalizátor aktivitásának összehasonlítása homogén katalizátorokéval

További kutatásaink során azt vizsgáltuk, hogy a heterogén katalizátorforrás használata jelent-e valamilyen hátrányt a homogén forrásokhoz képest. Az aril-kloridok kapcsolását elvégeztük különböző palládiumforrás alkalmazásával is homogén katalitikus körülmények között XPhos ligandum jelenlétében DMA-ban 110°C-on.



43. ábra Összehasonlítás homogén palládiumforrásokkal

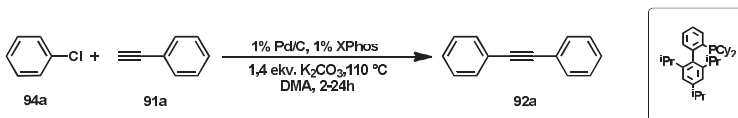
A kísérleti adatok azt mutatták, hogy az alkalmazott csontszenre választott szilárd hordozós palládium katalizátor használata nem hátrányos az aktivitásukat tekintve (43. ábra). Egyedül a nulla oxidációs számú palládiumot tartalmazó Pd₂dba₃ komplexszel elvégzett reakcióban tapasztaltunk magasabb konverzióértéket a Pd/C katalizátorhoz képest. A többi homogén palládiumforrás esetében az egy óra után vett mintákban mért konverziók elmaradtak a hordozóra választott katalizátor aktivitásától.

3.2.8. A katalizátor újrahasznosíthatóságának vizsgálata

A csontszenes palládiummal kivitelezett keresztkapcsolási reakciókról általában elmondható, hogy többségük nem klasszikus értelemben vett heterogén katalitikus reakció, hanem legtöbb esetben a hőmérséklet emelésének hatására a katalizátorszemcsék leoldódnak a hordozó felületéről, majd a reakció végeztével a hordozóra újból kirakódnak. Ez a legtöbb esetben a katalizátor szemcsék méretének növekedéséhez vezet mivel a palládium atomok és nanorészecskék inkább a felületen kötött palládiumszemcsékre a válnak ki elsősorban a

csontszén helyett. Természetesen a palládium atomok aggregációja az oldatban is végbemehet és a nagyobb méretű szemcseként kerülnek vissza a csontszén felületére. Az így végbemenő méretnövekedés azonban legtöbbször a katalizátor aktivitásának csökkenését eredményezi az ismételt felhasználás alkalmával.

A kidolgozott körülmények alkalmazása mellett az előző modellreakcióban hat alkalommal használtuk ugyanazt a katalizátort. A teljes konverziók elérését követően a Pd/C katalizátort hidegen történő szűréssel választottuk el a reakcióelegytől, majd mosás és szárítást követően újra felhasználtuk. A teljes konverzió eléréséhez szükséges reakcióidő növekedése arra utal, hogy a katalizátorok aktivitása minden egyes felhasználás után csökkent, de a hatodik felhasználás alkalmával is sikerült teljes konverziót elérni a Sonogashira reakcióban.



Reakció	Idő (h)
1.	2
2.	12
3.	16
4.	18
5.	20
6.	24

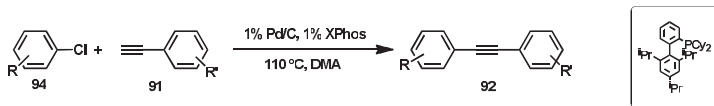
10. táblázat A katalizátor ismételt felhasználásának lehetősége

Annak eldöntésére, hogy a kapcsolási reakció homogén vagy heterogén katalizátorral működik, a reakció elindítását követően a forró reakcióelegyet tíz perc elteltével inert körülmények között kivitelezett szűréssel elválasztottuk a katalizátortól. Ha a katalízis kizárólag heterogén lenne, akkor az oldat fázisban további átalakulás nem történne. A forrón elválasztott reakcióelegy további melegítését követően mintát vettünk az oldatból. Az oldat összetételének GC/MS analízise azt mutatta, hogy a csontszén elválasztását követően reakcióelegyben további átalakulás történik. Ez a tapasztalat egybevág az irodalomban

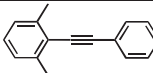
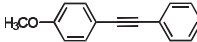
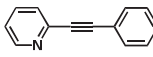
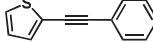
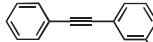
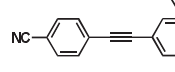
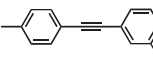
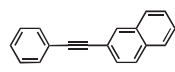
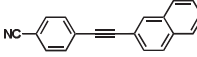
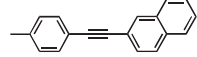
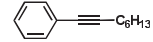
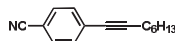
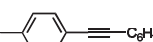
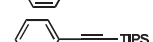
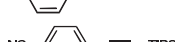
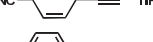
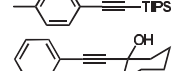
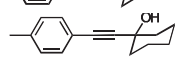
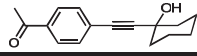
leírtakkal. Ebből arra lehet következtetni, hogy a fémzemcsék az aril-kloridok terminális acetilénekkel történő Pd/C katalizált átalakítása során is leoldódnak a hordozó felületéről az alkalmazott reakciókörülmények között, majd a reakció végeztével ismételtlen kiválnak a hordozó felületére. A teljesen nem kizárható palládium veszteséssel ezzel a jelenséggel magyarázható az ismételt felhasználások során észlelt aktivitáscsökkenés is.

3.2.9. A reakció általánosíthatósága

Az előző fejezetekben ismertetett optimalizálási kísérletek után a reakció kiterjesztheségét kívántuk megvizsgálni, ezért különböző szterikus és elektronikus tulajdonságokkal rendelkező aromás kloridok kapcsolását vizsgáltuk különböző terminális acetilénekkel.



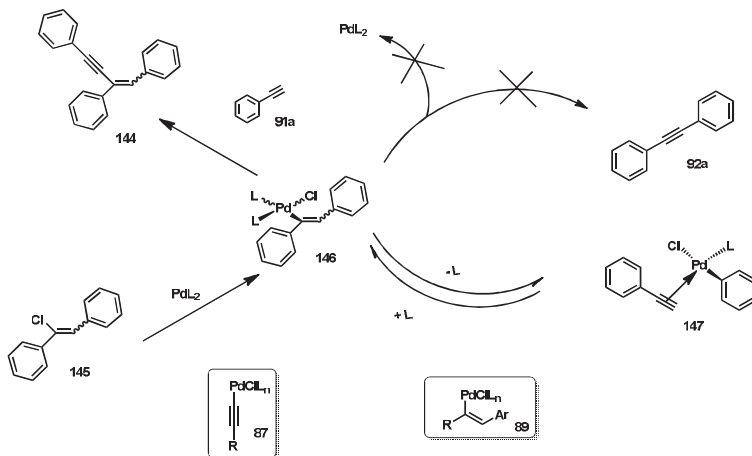
Sorszám	Termék	Idő (h)	Termelés (%)
1		2	92
2		2	82
3		2	99
4		4	80
5		2	93
6		2	95
7		2	95
8		2	92
9		2	82
10		2	81

Sorszám	Termék	Idő (h)	Termelés (%)
11		2	93
12		2	99
13		2	78
14		8	80
15		2	96
16		2	94
17		2	96
18		2	80
19		2	95
20		2	93
21		15	72
22		8	74
23		15 ^c	72
24		8	93
25		8	86
26		8	84
27		6	89
28		8	77
29		6	82

11. táblázat Aril-kloridok kapcsolása acetilénekkel

Mind az elektronküldő mind az elektronszívó helyettesítőket tartalmazó aromás kloridok jó-kiváló termeléssel szolgáltatták a kívánt származékokat. A funkcióscsoport toleranciát vizsgálva arra a következtetésre jutottunk, hogy a kidolgozott reakciókörülmények igen jól tolerálják az eltérő funkcionalitást, csakúgy mint a szterikus gátoltságot. Az aromás rendszereken belül vizsgáltuk a heteroaromás rendszerek alkalmazhatóságát is, így jó termeléssel kapcsoltuk a 2-klórpíridint illetve a 2-klórtiofönt. A reakció lejárásódására nincsenek jelentős hatással az alkalmazott klórvegyület elektronikus tulajdonságai. Az acetilén oldaláról vizsgálva a reakciót úgy találtuk, hogy az alifás rendszerek kapcsolásához hosszabb reakcióidőt kell biztosítani még akkor is, ha halogénvegyületként az igen aktív elektronhiányos 4-ciano-klórbenzolt használtuk. Szerettük volna szilil védett acetilénnel is megvalósítani a kapcsolást, ám az alkalmazott reakciókörülmények mellett a trimetilszilil csoport nem stabil. A probléma kiküszöbölésére a TMS helyett triizopropilszilil csoportot használtunk és ez esetben jó termeléssel nyertük a TIPS védet acetiléneket. A szilil védett acetilének mellett kipróbáltunk karbinol védett származékokat is, hiszen ez az a két védőcsoport, amelyet leggyakrabban alkalmaznak az acetilén egység beépítésére két aromás rendszer közé. Etilin-ciklohexanol kapcsolásának kivitelezéséhez 6-8 óra reakció szükséges, azonban jó-kiváló termeléssel nyertük a kívánt acetilénzármazékokat.

3.2.10. A kapcsolási reakció feltételezett mechanizmusának vizsgálata



44. ábra A rézmentes Sonogashira reakció mechanizmusának vizsgálata

Miután a reakció optimalizálását, kiterjeszthesetőségét megvizsgáltuk, néhány kísérletet végeztünk a reakció lehetséges mechanizmusának feltérképezésére. Ahogy az irodalmi bevezetőben bemutattam, két általánosan elfogadott mechanizmusjavaslat létezik a rézmentes körülmények között lejátszódó palládium-katalizált Sonogashira reakcióra. Ezek kulcs intermediereit feltüntettem a 44.ábrán. A jobb oldalon található intermedier kerülő úton is előállítható, hiszen egy klór-sztilbénre történő oxidatív addíció is ezt a terméket szolgáltatja. A klórsztilbén (**145**) könnyen előállítható difenilacetilén és PCl_3 reakciójában (45. ábra).



45. ábra Klórsztilbén előállítása

Amennyiben feltételezzük, hogy a reakció egy karbopalladási lépésen keresztül **89** intermedieren játszódik le, akkor a klórsztilbénhez PdCl_2 katalizátort és Xphos ligandumot adva az oxidatív addukton keresztül, β -hidrogén elimináción keresztül el kell jutni a difenilacetilén termékhez. A kísérletet a Sonogashira reakció általunk optimált körülményei között elvégezve azonban nem tapasztaltam termék képződését még 10 órai kevertetés után sem. Annak bizonyítására, hogy az oxidatív addíció végbement a reakcióban, a klórsztilbénhez, mint alkenil-kloridhoz a katalizátor és ligandum mellett acetilén is adtam. Ez a **44.** ábrán látható kapcsolt terméket (**144**) eredményezte 10 perc elteltével a GCMS szerint. A kísérlet eredményéből azt a feltételezést vonhatjuk le, hogy az általunk alkalmazott körülmények között a Sonogashira kapcsolás nem a karbopalladási lépésen keresztül játszódik le, hanem feltételezhetően az acetilén deprotonálódását követő etinil-palládium komplex (**87**) kialakulásán keresztül játszódik le.

Összefoglalásként elmondható, hogy kutatásaink során olyan eljárást dolgoztunk ki, amellyel hatékonyan megvalósítható a legkevésbé reaktív aril-kloridok Sonogashira kapcsolása hordozóra választott palládium-katalizátorral. Optimaltunk a reakciókörülményeket, melynek során megállapítottuk, hogy a sikeres kapcsoláshoz

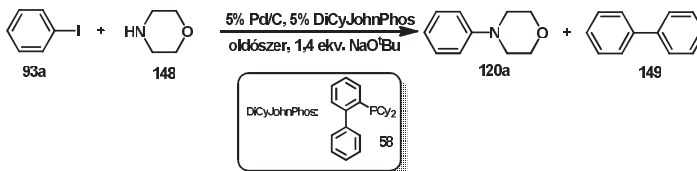
nagyterigényű, elektrondús bifenil-dialkil-foszfán típusú ligandumok jelenléte szükséges. A Pd/C által katalizált reakciónak főleg a poláris oldószerek és a magas hőmérséklet (100-110°C) kedveznek. A katalizátor újrahasznosíthatóságának vizsgálata során megállapítottuk, hogy az általunk használt Pd/C újrahasznosítható minimális aktivitásvesztés mellett. Az általunk kidolgozott reakciókörülmények alkalmazhatóságát és kiterjesztheségét sikeresen bemutattuk változatos szterikus és elektronikus tulajdonságokkal rendelkező aromás kloridok és terminális acetilénekkel kivitelezett Sonogashira kapcsolási reakcióban.

3.3. Buchwald-Hartwig aminálás vizsgálata csontszen hordozós palládium katalizátorokkal

A különböző arilaminok egyre nagyobb jelentőséggel bírnak napjainkban mint mesterséges színezékek, természetes vegyületek, gyógy- és növényvédőszeres szintézisének kulcsintermedijei. Előállításukra igen korszerű módszert kíván a Buchwald és Hartwig által egymástól függetlenül felfedezett reakció, amely alkalmas arra, hogy a szén-heteroatom kötést palládium-katalizátorok segítségével alakítsuk ki. A módszer előnye, hogy nem kell regioizomerek jelentős mennyiségű képződésével számolni, hiszen a reakció elsősorban nem benzin intermedieren keresztül játszódik le. Számos hatékony eljárás áll rendelkezésre a reakció homogén katalizátorral történő kivitelezésére. Ha a reakciót heterogén palládiumforrással is teljessé tudjuk tenni, azzal megteremtjük a viszonylag drága katalizátor újrafelhasználásának lehetőségét, továbbá csökkenthetjük a termékben megjelenő palládiumszenyeződést, amely biológiailag aktív vegyületekben igen szigorú határértékeknek kell, hogy megfeleljen. Az irodalomban néhány példa található különböző hordozóra választott palládium katalizátorok Buchwald-Hartwig reakcióban való alkalmazására, azonban a legkönnyebben elérhető heterogén katalizátor a Pd/C alkalmazására ilyen típusú reakcióban először 2008-ban jelent meg tudományos közlemény. Ahogy azt az irodalmi bevezetőben bemutattam, első ízben japán kutatók dolgoztak ki eljárást, amelynek segítségével elsősorban aromás brómvegyületek kapcsolása valósítható meg csontszenre választott palládium-katalizátorral.

A munka kezdetén olyan reakciókörülményeket kerestem, amelyekkel a kapcsolás sikeresen elvégezhető. Ennek érdekében szisztematikusan megvizsgáltam a reakció paramétereit.

3.3.1. Az oldószer hatásának vizsgálata



Sorszám	Oldószer	T (°C)	t (h)	Term. (%)	Bifenil (%)
1	toluol	100	2	0	0
2	dioxán	80	2	54	5
3	DMA	80	2	0	12
4	DMF	80	2	0	0
5	acetonitril	80	2	1	22
6	ⁿ BuOH	80	2	95	4
7	ⁱ BuOH	80	2	87	<1
8	ⁿ PrOH	80	2	96	4
9	ⁿ PrOH	80	0.5	96	4
10	ⁱ PrOH	80	0.5	93	7
11	EtOH	80	0.5	96	4
12	(CH ₂ OH) ₂	80	2	37	9

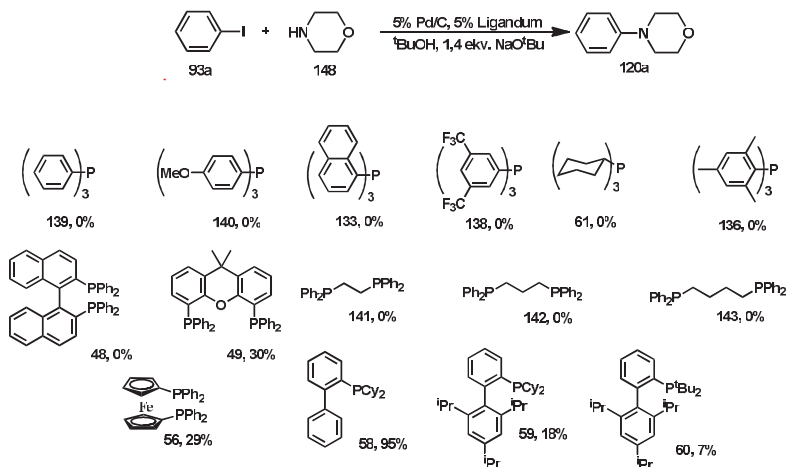
12. táblázat Oldószer hatásának vizsgálata

A táblázatból jól látható, hogy apoláris és aprotikus poláris oldószerek (toluol, dimetil-formamid (DMF), acetonitril, 1-2., 4-5. sorok) egyáltalán nem kedveznek az átalakulásnak. Poláris protikus oldószerben (6-11. sorok) viszont rövid idő alatt végbement az átalakulás. A vizsgált oldószerek közül az alkoholok bizonyultak elsősorban megfelelőnek. A protikus, poláris karaktert tovább növelve a reakciót végrehajtottuk vízben is, itt azonban a termék képződését nem észleltük. A két hidroxil csoportot tartalmazó etilén-glikol sem volt megfelelő közeg a kapcsoláshoz (12. sor). A β -hidrogént tartalmazó alkoholokban (n-butanol (ⁿBuOH), n-propanol (ⁿPrOH), izopropanol (ⁱPrOH), etanol (EtOH)) jelentősen növekedett a kiindulási

halogenid homokapcsolásával keletkező bifenil mennyisége (6., 8-11. sor). Ezt a jelenséget próbáltam kiküszöbölni az oldószer előzetes oxigénmentesítésével is, de a kísérleti adatok azt mutatták, hogy nem az oxigén okozza a melléktermék képződését. A reakció kivitelezését oldószermentes közegben is megkíséreltem, a reagensek elegyedését ultrahangos fürdővel biztosítva, de ez esetben a reakciókészség lényegesen alatta maradt az oldószerben kivitelezett reakcióknak, továbbá a szilárd katalizátor miatt az elegyedés is problémákba ütközött. Propanolban a reakcióidő kiugróan alacsony (9-10. sor), ám a melléktermék keletkezése a kitermelést jelentősen csökkenti. A bifenil mennyisége tercier-butanolban (^tBuOH) lényegesen kisebb mértékű, ezért a preparatív reakciókhoz ezt alkalmaztam.

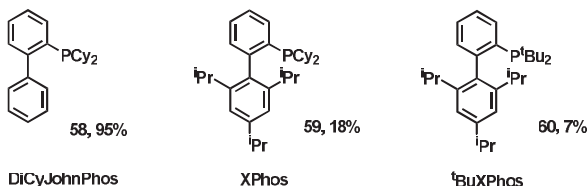
3.3.2. A ligandum hatásának vizsgálata

Ahogy a keresztkapcsolási reakciók legtöbbjében, úgy a Buchwald-Hartwig reakcióban is kulcsszerepe van a ligandumnak, hiszen a szerkezete, sztérikus és elektronikus tulajdonságai nagymértékben befolyásolják a reakció kulcslépéseinek (oxidatív addíció, redukzív elimináció) lejárásodását. Vizsgálatainkat a különböző típusú ligandumok szisztematikus tesztelésével folytattuk.



46. ábra Ligandumok hatása Buchwald-Hartwig reakcióban

A 46. ábra adatai alapján a reakció igen érzékeny a ligandumokra. Egyfogú ligandumok közül a trifenilfoszfán típusú ligandumokkal (**133**, **136**, **138-140**) egyáltalán nem jártam sikerrel függetlenül attól, hogy elektronban dúsak vagy szegények voltak-e. Az elektrondús triciklohexil-foszfán (**61**) sem vezetett átalakuláshoz. A flexibilis és a merevebb, nagy térkitöltésű kétfogú ligandumok, úgy mint dppe (**141**), dppp (**142**), dppb (**143**), BINAP (**48**), Xantphos (**49**) szintén nem voltak megfelelőek. Az irodalomban gyakran előforduló ferrocén alapú ligandum, a dppf (**56**) aktivitása is lényegesen alatta maradt a nagy térkitöltésű elektrondús bifenil alapú ligandumok aktivitásának. A reakció igen érzékeny a ligandum finomabb szerkezetére is, hiszen jól látható, hogy egy kis szerkezetbeli eltérés (ld. Pl. Xphos (**59**), diCyJohnPhos (**58**), ^tBuXPhos (**60**)) is jelentősen befolyásolja a katalizátor aktivitását.

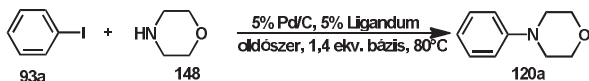


47. ábra Bifenil alapú ligandumok finomszerkezetének hatása

Valószínűleg a palládium-ligandum komplex annyira zsúfolt, hogy igen specifikus az a szerkezet ami mellett még van lehetőség az amin és a halogenid addíciójára is. Érdeemes megjegyezni, hogy a japán kutatók által időközben megjelentetett publikációban jónak mutatózó dppf ligandummal is csak hosszabb reakcióidő alatt ment végbe az átalakulás. Ebben az esetben úgy gondolom, hogy a hordozó típusa nem volt megfelelő, ugyanis ez is igen nagy befolyással bír, ahogy azt a következő fejezetben részletesen bemutatom. További vizsgálatainkhoz az *orto*-bifenilfoszfán (diCyJohnPhos) ligandumot (**58**) használtuk.

3.3.3. Bázis hatásának vizsgálata

Következő paraméterként a bázis hatását vizsgáltuk a reakció lefutására:



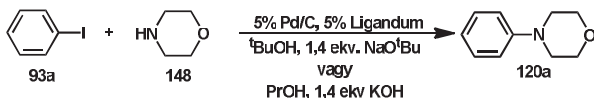
Sorszám	Bázis	Oldószer	T (°C)	Idő (h)	Termék (%)	Bifenil(%)
1	LiOH	PrOH	80	1	5	1
2	NaOH	PrOH	80	0.5	95	5
3	NaOH	-	100	1	30	0
4	NaOH	^t BuOH	100	1	21	1
5	NaOH	H ₂ O	100	2	0	0
6	KOH	PrOH	80	0.5	96	4
7	KOH	PrOH/H ₂ O	90	1	14	9
8	KOH	MeOH	65	2	96	3
9	KOH	-	100	1	42	2
10	KOAc	PrOH	80	1	1	0
11	K ₂ CO ₃	PrOH	80	1	0	0
12	NaOMe	PrOH	80	1	17	2
13	NaO ^t Bu	PrOH	80	0.5	96	4

13. táblázat A bázis hatásának vizsgálata

A reakciókat különböző báziserősségű szerves és szervetlen bázisokkal is végrehajtottuk. A táblázatból kitűnik, hogy a gyenge bázisok (KOAc, K₂CO₃, LiOH), függetlenül attól, hogy szerves vagy szervetlen, nem voltak alkalmazhatók (1, 10, 11. sorok). Az erősebb bázisok közül az alkoholátok (pl. nátrium-terc-butoxid (NaO^tBu) és hidroxidok (NaOH, KOH) voltak hatékonyak. További vizsgálatainkban három oldószer-bázis párt alkalmaztunk a reakciók kivitelezéséhez, amelyek a következők: PrOH-KOH, MeOH-KOH, illetve a ^tBuOH-NaO^tBu rendszer.

3.3.4. A különböző katalizátortípusok összehasonlítása

Ezek után a rendelkezésünkre álló különböző katalizátortípusokat hasonlítottuk össze propanolban és terc-butanolban egyaránt, hogy az aktivitások oldószerfüggésére is választ kapjunk:



Sorszám	Katalizátor típus	Konverzió(^t BuOH) (%)	Konverzió (PrOH) (%)
1	Selcat Q6	53	63
2	Selcat H6	52	35
3	Selcat A6	49	46
4	Fluka (Aldrich)	32	13
5	Merck	0	0

Sorszám	Katalizátor típus	Konverzió(<i>t</i>-BuOH) (%)	Konverzió (PrOH) (%)
6	Panreac	4	1
7	Dutral	5	3
8	Degussa E1702 CB/D	39	24
9	Degussa E196 KP/D	10	0
10	Degussa E196 WN/D	0	0
11	Hereaus K0218(új)	42	34
12	Hereaus K0218(régi)	42	48
13	Pd Norit A hordozón	0	0

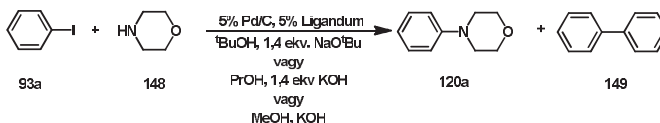
14. táblázat Különböző katalizátorok aktivitásának összevetése

Ahogy azt korábban, a Sonogashira kapcsolás során is tapasztaltuk, az azonos palládiumtartalmú, kereskedelmi forgalomban kapható palládiumkatalizátorok között igen nagy aktivitás-különbségek mutatkoznak. Ebből az összehasonlító kísérletsorozatból kitűnik, hogy a hordozó szerepe meghatározó. Az oldószer illetve a bázis minősége a katalizátorok aktivitását nem befolyásolja érdemben, hiszen az aktivitási sorrend szinte azonos mindkét oldószer-bázis pár esetén.

A katalizátor hordozójának típusáról érdemi információkat nem adnak ki a gyártók, így az egyetlen megoldás az lehetne, ha mindegyik típusról készülne olyan mikroszkópos felvétel, vagy egyéb vizsgálat (pl. diszperzitás, aktív helyek száma), amellyel a különbözőségek azonosíthatók lennének. A gyártó még arra vonatkozóan sem mindig ad információt, hogy a hordozó felületén 2-es vagy 0-s oxidációs állapotú fém található. A Merck készítményén feltűntetik, hogy ez az oxidált formát tartalmazza, valószínűleg ezzel magyarázható a csekély aktivitás. Ebből viszont arra lehet következtetni, hogy a rendszerben nincs jelen olyan komponens, amely a palládiumot redukálni tudná, mint pl. a Sonogashira reakcióban az amin. A különböző, kereskedelmi forgalomban kapható katalizátorok aktivitását egyéb kapcsolási reakcióban is összehasonlítottam, ezeket az adatokat a következő fejezetben ismertetem részletesen.

3.3.5. A katalizátor és a ligandum aránya

Annak vizsgálatára, hogy a hordozó típusa szerepet játszik-e a ligandum aktivitásában, különböző katalizátor-ligandum párokat vizsgáltam mindhárom korábban ideálisnak talált oldószer- bázis párban. Zárójelben a bifenil mennyiségét tüntettem fel az egyes reakciókban:



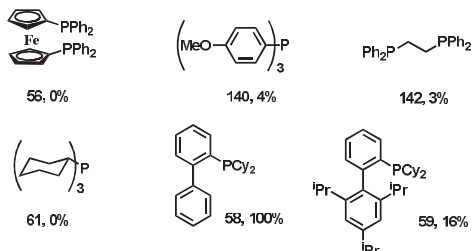
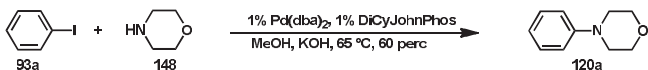
Sorsz	Oldószer	Pd/C	T, (°C)	DiCy- JohnPhos, (%)	Xphos, (%)	dppf, (%)	PCy ₃ , (%)
1	^t BuOH	Selcat Q6	80	53(2)	13(0)	0(0)	0(3)
2	^t BuOH	Panreac	80	4(0)	0(0)	0(0)	0(0)
3	^t BuOH	Degussa E1702CB/D	80	40(0)	9(0)	3(0)	0(0)
4	^t BuOH	Hereaus K0218	80	78(0)	40(4)	6(0)	0(0)
5	PrOH	Selcat Q6	90	96(4)	12(9)	0(5)	3(4)
6	PrOH	Panreac	90	30(4)	5(4)	1(3)	4(3)
7	PrOH	Degussa E1702CB/D	90	94(6)	6(7)	3(5)	4(5)
8	PrOH	Hereaus K0218	90	93(7)	8(11)	4(6)	4(8)
9	MeOH	Selcat Q6	70	83(2)	7(9)	7(4)	3(2)
10	MeOH	Panreac	70	40(4)	8(9)	7(7)	5(5)
11	MeOH	Degussa E1702CB/D	70	59(3)	8(4)	8(5)	4(3)
12	MeOH	Hereaus K0218	70	77(4)	7(6)	7(4)	4(3)

15. táblázat Ligandumok katalizátorfüggése különböző oldószerekben

A kísérletsorozat adatai alapján megállapítható, hogy a ligandumok aktivitása nem függ a katalizátor hordozójának minőségétől, hiszen a a korábbiakban kis aktivitást mutató ligandumok (pl. dppf, PCy₃) egyike sem működött jobban másfajta csontszén hordozós katalizátorokkal. Ugyanez elmondható a katalizátorokra is, hiszen ezek aktivitása sem növekedett meg a ligandum változtatásától.

3.3.6. Homogén és heterogén palládiumforrások összehasonlítása

Annak eldöntésére, hogy a ligandumspecifitás összefüggésben van-e azzal, hogy hordozóra választott katalizátort használtunk, a reakciót homogén palládiumforrással is elvégeztük, katalizátorként a palládium dibenzilidén-aceton komplexét (Pd(dba)₂ alkalmazva:

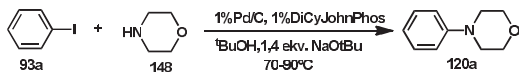


48. ábra Ligandumok hatása homogén katalizátorral

Az eredmények teljes összhangban vannak a heterogén forrásnál tapasztaltakkal, a ligandumok aktivitása közel azonos a csontszenes palládiumkatalizátorral kivitelezett reakciónál tapasztaltakkal. Ebből arra következtethetünk, hogy a kialakuló fém-ligandum komplex igen speciális szerkezetű, továbbá nagy valószínűség szerint a csontszen hordozós katalizátor csak heterogén forrásként szolgál a reakcióhoz, és a palládium leoldódik a felületről a reakció során, ami 60 °C fölött nem meglepő eredmény az irodalmi előzmények ismeretében.

3.3.7. A katalizátor újrahasznosítása

A katalizátor ismételt felhasználhatóságát vizsgálva öt alkalommal használtam ugyanazt a katalizátort. Az aktivitása minden alkalommal csökkent, ami szintén alátámasztja a leoldódást, de még az ötödik alkalommal is teljes volt a konverzió 24 h után jódbenzol és morfolin modellreakciójában.



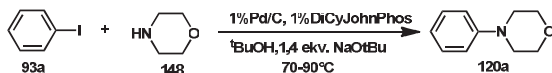
Felhasználás	Idő(h)	Konverzió(%)
1.	0	0
	1	100
	0	0
2.	1	48
	2.5	86

	4.5	100
3.	0	0
	2.5	64
	4.5	83
	6	100
4.	0	0
	4.5	67
	8	100
5.	0	0
	4.5	49
	10	100

16. táblázat A katalizátor újrahasznosítása

3.3.8. A hőmérséklet hatása a reakció lefutására

A hőmérséklet hatását vizsgálva arra a következtetésre jutottunk, hogy kismértékű csökkentés is jelentős visszaesést okoz a reakciósebességben, így ebben az irányban nem szerencsés a körülményeket változtatni.



<i>T</i> (°C)	Konverzió (%)
100 °C	100
90 °C	91
80 °C	87
70 °C	50

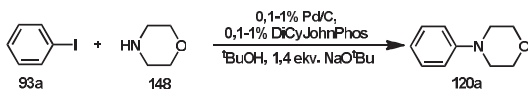
17. táblázat A reakció hőmérsékletfüggésének vizsgálata

Jól látható, hogy már 10°C-os hőmérsékletváltozás is jelentősen befolyásolja a katalitikus aktivitást. a 100°C-os hőmérséklet az irodalmi adatokhoz képest megfelelő. Megjegyzendő, hogy a ^tBuOH forráspontja 82°C. Reakcióinkat zárt edényben, enyhe túlnyomáson végeztük, ezért lehetséges a forráspont feletti reakcióhőmérséklet.

3.3.9. A katalizátor mennyisége

A hőmérséklet csökkentésével párhuzamosan kísérletet tettünk a katalizátor mennyiségének csökkentésére is. Ezek a kísérletek sem jártak sikerrel, 1 %-nál kevesebb

palládiumot alkalmazva a reakcióidő többszörösére növekedett. Az irodalmi példák figyelembe vételével az 1% palládium alkalmazása, annak ismeretében, hogy többször újrahasznosítható, visszanyerhető forrásból biztosítjuk, igen kedvezőnek mondható. Amennyiben a katalizátort többször használjuk a kapcsolási reakcióban, a fajlagos költségek a törtekükre csökkennek. Ez ipari alkalmazások során igen fontos szempont.



Katalizátor	1%	0,5%	0,1%
100 °C	100	44	5
90 °C	91	26	5

18. táblázat A katalizátor mennyiségének hatása a reakcióra

A reakciót befolyásoló paramétereket megvizsgálva három olyan rendszert is találtunk, amelyekben a modellreakció igen jól működött, ezek a következők metanol kálium-hidroxid bázissal, n-propanol szintén kálium-hidroxiddal, valamint terc-butanol az alkohol nátriumsójával alkalmazva. A β -hidrogént nem tartalmazó $t\text{BuOH}$ azért tekinthető kedvezőbbnek az előző kettőnél, mert itt lényegesen kisebb a homokapcsolással képződő bifenil mennyisége, amely a melléktermék mennyiségéhez képest két ekvivalens kiindulási anyag veszteséget jelent, amely akár a 10-15 %-ot is elérheti, jelentősen csökkentve az elérhető izolált termelést. Ezért a preparatív reakciókhoz minden esetben tercier alkoholokat használtunk

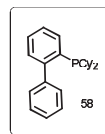
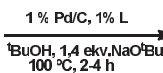
3.3.10. A reakció általánosíthatósága

Az optimalizációs kísérletek végeztével megvizsgáltuk, hogy az általunk kidolgozott körülmények mennyire általánosíthatóak, milyen szubsztrátokra működik a rendszer, illetve, milyen típusú aminok kapcsolhatók sikeresen az aromás halogenidekkel.

Elsőként különböző aril-jodidokat és alifás ill. aromás aminokat vittem reakcióba, a a reakció általánosíthatóságát bizonyítandó.



+



Sor	Ar ₁ -X	Ar ₂ -NH ₍₂₎	Termék	Kitermelés (%)
1	93a	150	120b	90
2	93e	148	120c	83
3	93b	148	120d	87
4	93f	148	120e	73
5	93k	148	120f	89
6	93b	151	120g	89
7	93b	152	120h	76
8	93l	148	120i	86
9	93b	153	120j	83
10	93a	154	120k	85
11	93f	154	120l	87
12	93b	155	120m	82
13	93f	155	120n	96
14	93b	156	120o	73

19. táblázat Kapcsolás jódegyűletekkel

A vizsgált jódvegyületek közül meglehetősen korlátozott volt a Buchwald-Hartwig reakcióba vihetők száma. Az elektrondús jódvegyületek (pl. **93b**, **93e**, **93k**) készségesen reagáltak. Több kísérletet tettem elektronhiányos jódvegyületek kapcsolására is (pl. 1-jód-4-nitrobenzol, 1-jód-4-benzonitril stb.), ám termékképződést ezekben az esetekben nem sikerült elérni. Az irodalomban megjelent közleményeket áttanulmányozva ezek az eredmények nem meglepőek, hiszen a legtöbb közlemény kizárólag metil- és metoxisoportokkal helyettesített jódvegyületek kapcsolásáról számol be. Ennek oka lehet, hogy a magas hőmérséklet és az erősen bázikus közeg hatására a halogenidek elbomlanak, mielőtt a kapcsolat végbemenne, ugyanis a GCMS felvételek tanulsága szerint a kiindulási anyag elfogy, azonban nem a várt termék keletkezik belőle. A jódozott nitrobenzolt és benzonitrilt megpróbáltam más, gyengébb bázisokkal (Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , trietilamin) toluolban és $^t\text{BuOH}$ -ban is reakcióba vinni, de ezek a kísérletek sem jártak sikerrel. Több heterociklusos jódvegyületet (pl. tiofén, furán, pirazin, piridin jódozott származékai) is megkísérletem kapcsolni különböző aminokkal, de itt sem kaptam a várt terméket. Szabad hidroxil- és karboxil csoportot tartalmazó vegyületeken nem játszódtott le a kapcsolat, azonban az OH csoportot szilil csoporttal védve elfogadható termeléssel kaptam a kívánt terméket. 1,3-Dijód-benzolon (**93l**) 3 ekvivalens amin alkalmazásával szintén sikeres volt a kapcsolat. A jód mellett *orto* pozícióban helyettesített vegyületeket a szubsztituens elektronikus tulajdonságaitól függetlenül nem tudtunk kapcsolni, aminek feltehetően sztérikus gátlás az oka. Ha az *orto*-szubsztituens az amin tartalmazta és nem a halogenid (2-izopropil-jódbenzol, **156**), akkor hosszabb reakcióidővel ugyan, de végbement az átalakulás. Ez azzal magyarázható, hogy a reakcióban kialakuló átmeneti komplexben az aminon lévő szubsztituens távolabb van a reakciócentrumtól így nem tud akkora árnyékoló hatást kifejteni, mintha a jódvegyület tartalmazza azt. Az aminok közt sikeresen kapcsoltak a különböző ciklikus szekunder aminok (1-8 sor, pl. morfolin (**148**), 1-metilpiperazin (**150**), pirrolidin (**151**), pipiridin (**152**)). Szintén jó eredményeket értünk el anilinszármazékokkal is (9-14. sor, pl. 4-aminoveratrol (**153**), *p*-anizidin (**154**), *p*-amino-acetofenon (**155**)).

3.3.11. Bróm és klórvegyületek kapcsolása

A jódvegyületekkel elvégzett sikeres kapcsolások után szerettük volna a reakciót kiterjeszteni a kevésbé reaktív bróm és klórvegyületekre is. Brómvegyületek esetében a $^t\text{BuOH-NaO}^t\text{Bu}$ rendszerben, zárt edényben 100°C -on a jódvegyületeknél hosszabb

reakcióidővel lejártszódott a kapcsolás. Az így előállított származékokat a 20. táblázat tartalmazza:

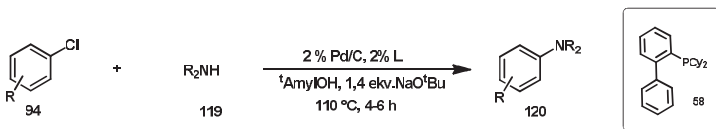
Sorsz	Ar ¹ —X	Ar ² —NH(2)	Termék	Kiármelés (%)
1	90a	150	120b	82
2	90b	148	120c	91
3	90c	148	120p	89
4	90c	150	120q	80
5	90d	148	120r	70
6	90e	150	120s	89
7	90f	148	120t	87
8	90f	151	120u	91
9	90f	150	120v	67

20. táblázat Brómvegyületek Buchwald-Hartwig kapcsolása

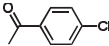
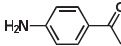
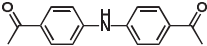

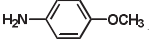
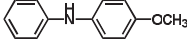


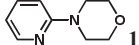


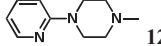

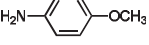
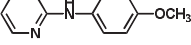
Brómvegyületek esetében a heterociklusos 2-brómpiridinen (**90f**) igen jól működött a kapcsolás ciklikus szekunder aminokkal (7-9. sor), ám brómtiofénen és egyéb heterociklusos brómvegyületeken nem sikerült a kapcsolási reakciót végrehajtunk. Az elektrondús aril bromidok mellett jó termeléssel nyertem a 4-trifluormetil-brómbenzol (**90d**) morfolinnal kapcsolt származékát (5. sor) Alifás primer aminokkal, akárcsak jódegyületek esetén, nem játszódott le a kívánt reakció, viszont a korábban is sikerrel alkalmazott anilinszármazékokon és gyűrűs szekunder aminokon jó-kiváló termeléssel ment végbe a kapcsolás, amellyel 9 aromás amint állítottam elő.

Ahhoz, hogy a célkitűzéseinknek megfelelően a legkevésbé reaktív klórvegyületek is elreagáljanak, magasabb hőmérsékletet kellett biztosítani. Ehhez kerestünk egy olyan oldószert, amely tulajdonságaiban a lehető legjobban hasonlít a korábban jól működő *tert*-butanolhoz. Kézenfekvő választásnak tűnt a *tert*-amilalkohol (2-metil-2-butanol), amely ugyanúgy nem tartalmaz β -hidrogént, így a bifenilképződés jelentősen visszaszorítható, továbbá a forráspontja csaknem 20°C-kal magasabb a ^tBuOH-nál (102°C vs. 82°C). Természetesen a japán kutatók által legjobbnak talált ciklopentil-metil-étert is kipróbáltuk, ez azonban nem hozott jobb eredményeket, mint a *tert*-amilalkohol. Ezért úgy gondoltuk, hogy az eddig alkalmazott logikai sorba jobban illeszkedik az alkohol, így ezt használtuk a későbbiekben.

A csökkent reakciókészségű aril-kloridok átalakításához 2 % palládiumot használtam annak érdekében, hogy a reakcióidőt 6 óra körül tudjam tartani. A klórvegyületek széles skáláját megvizsgáltuk 110°C-on kivitelezett reakciókban. Kísérleti eredményeinket a **21** táblázat tartalmazza.



Sorszám	Ar ¹ —X	Ar ² —NH ₍₂₎	Termék	Kitermelés [%]
1	94a	150	120b	86
2	94b	148	120d	70
3	94c	148	120c	82
4	94d	148	120e	87
5	94e	148	120r	85
6	94b	151	120g	74
7	94b	155	120m	81

8				76
9				80
10				86
11				72
12				73

21. táblázat Aril-kloridok kapcsolása

Aril-kloridok esetén csakúgy, mint az előbbi két vegyületsaládnál számos származékon megkíséreltük a szén-nitrogén kötés kialakítását, azonban a heterociklusok közül kizárólag 2-klór-piridinnel (**94f**) keletkezett a várt termék (10-12. sorok). Erősen elektronhiányos klórvegyületek esetén nem zárható ki, hogy keresztkapcsolás reakció helyett egyszerű nukleofil szubsztitúció történik. Ennek kizárására a reakciót végrehajtottam katalizátor nélkül is, de nem történt átalakulás. Nitrogén nukleofilként elektrondús és elektronhiányos aromás aminokat is reakcióba vittünk és jó-kiváló termeléssel nyertük a kívánt tercier aminszármazékokat.

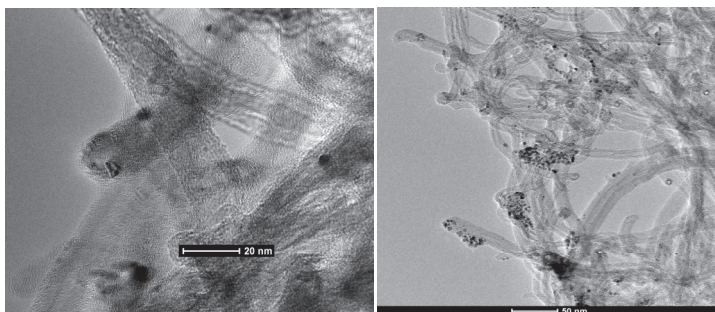
Összességében elmondható, hogy hatékony módszert dolgoztunk ki aromás halogénvegyületek és aminok heterogén palládiumforrással történő kapcsolására. Vizsgáltuk a reakciót befolyásoló kulcsparamétereket. Az optimált körülmények között sikeresen valósítottuk meg aril-jodidok, -bromidok, -kloridok kapcsolását egyaránt. Vizsgáltuk a katalizátor ismételt felhasználásának lehetőségét, és az újrahasznosított katalizátort öt alkalommal használtuk fel Buchwald-Hartwig reakcióban.

3.4. Kereskedelmi forgalomban kapható palládium-katalizátorok aktivitása

A korábbi munkáinkban (Sonogashira kapcsolás, Buchwald-Hartwig kapcsolás) rámutattunk, hogy kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorok

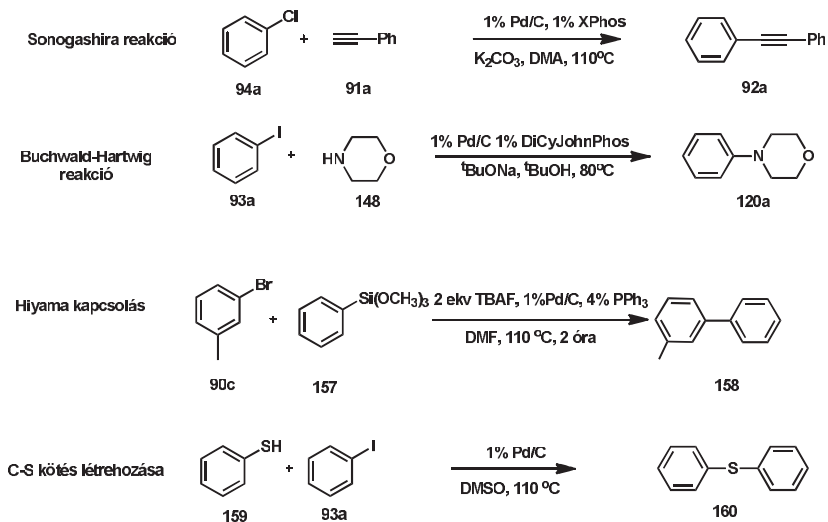
aktivitásaiban jelentős különbségek mutatkoznak még akkor is, ha palládium tartalmuk megegyezik. A csontszén hordozóra felvitt palládium katalizátorok fontos jellemzője, hogy szerkezetük és összetételük nem pontosan meghatározott. A különböző módon készített és különböző gyártó által forgalmazott katalizátorok fajlagos felülete, a palládium szemcsemérete és szemcseméret eloszlása rendkívül különböző lehet. A csontszén felülete inhomogén, a tényleges palládium tartalma eltérő lehet forrástól függően. A csontszén felületén szennyezők, vízmolekulák adszorbeálódhatnak a levegőből, amelyek zavarhatják a kapcsolási reakciót és jelentős eltérést okozhatnak.

Arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a különböző katalizátorok alkalmazása esetén hogyan változik a reakció sebessége, hiszen ha van aktivitásbeli különbség az azonos palládiumtartalmú katalizátorok között, akkor az a felhasználó számára igen hasznos információt jelenthet. A korábbi munka mellett további két reakcióban vizsgáltuk a 10% palládiumot tartalmazó katalizátorok aktivitását. Készítettünk továbbá egy szén-nanocsőre választott palládium-katalizátort is¹⁰⁸. Erről termikus elektronmikroszkópos (TEM) felvételek is készültek, amelyeken jól látható a palládiumszemcsék eloszlása.



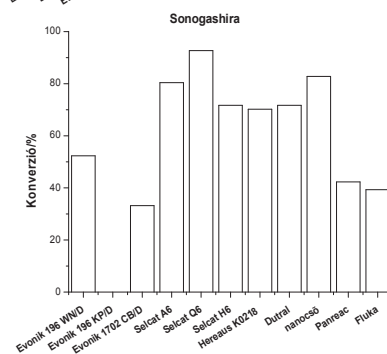
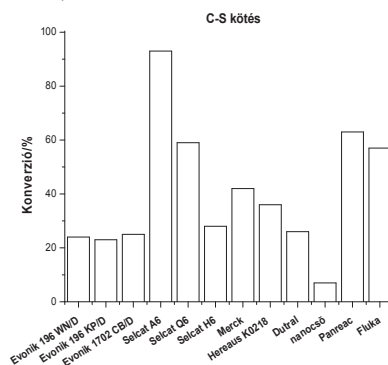
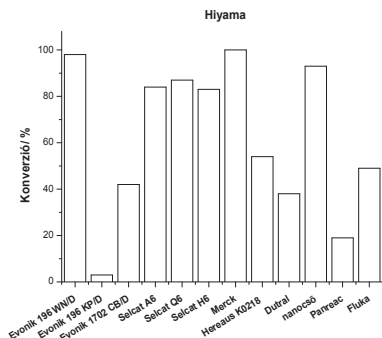
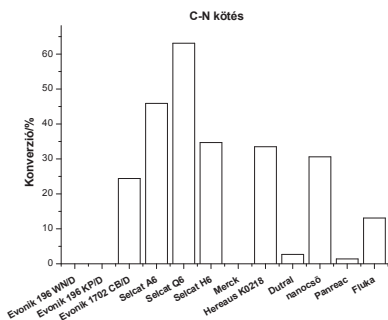
49. ábra TEM felvétel szén nanocsőre választott palládium-katalizátorról

A fémszemcsék átmérője jellemzően a nanométeres nagyságrendbe esik, ez katalitikus aktivitás szempontjából általában megfelelő érték. A rendelkezésre álló katalizátorokat az **50.** ábrán bemutatott körülmények között kivitelezett keresztkapcsolási reakciókban hasonlítottuk össze:



50. ábra Csontszénre választott palládium-katalizátorok aktivitásának összehasonlítása

A reakciókban saját katalizátorunk mellett olyan, kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorokat alkalmaztunk, amelyek mind 10 % fémeket tartalmaznak. A kísérleti eredmények az 51. ábrán láthatók.



51. ábra Katalizátorok aktivitásának összehasonlítása különböző reakciókban

A katalizátorok aktivitás-sorrendjének részletes ismertetésétől eltekintek. Ami a mérési adatokból látható, hogy a katalizátorok aktivitásában megdöbbentően nagy különbségeket tapasztaltunk. Az általunk előállított szén-nanocsőre választott katalizátor aktivitása minden esetben összemérhető a kereskedelmi forgalomban megvásárolható katalizátorokkal.

Az eredmények alapján elmondható, hogy az alkalmazott katalizátorok minden reakcióban eltérő aktivitási sorrendet mutattak, azonban a különböző katalizátorok aktivitása reakciótípusonként is jelentős mértékben különbözhet. Ez az információ rendkívül hasznos lehet a szintetikus vegyész számára mind az alapkutatásban mind pedig az ipari eljárások kivitelezése során, hiszen ez egy olyan terület, amelyet eddig kevésbé kutattak.

Összefoglalásként elmondható, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható csontszemes palládium-katalizátorok aktivitásában jelentős különbségek mutatkoznak. Valószínűleg az eltérő diszperzitás és szemcseátmérő befolyásolja a keresztkapcsolási reakciókban való hatékonyságukat. A kapcsolási reakció típusától függően szintén eltérő aktivitások figyelhetők meg a különböző Pd/C katalizátorok esetében.

4. Kísérleti rész

A kísérleti munka során amennyiben külön nem jelzem, kereskedelmi forgalomban kapható kiindulási anyagokat használtunk minden további tisztítás nélkül.

Az vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatokhoz előre elkészített Merck DC VRK-lapokat használtunk, 0,25 mm-es Kieselgel 60, F_{254} bevonattal. Az előhívást 254 nm-es UV lámpával végeztük. A preparatív VRK-s elválasztást szintén ugyanilyen bevonatú Merck VRK lapon végeztük 2 mm rétegvastagsággal. Az eluensként hexánt, illetve hexán-EtOAc elegyét, esetenként diklórmétán-metanol elegyet használtuk. Az oszlopkromatográfiás vizsgálatokhoz használt eluenseket minden esetben feltüntettem a retenciók faktorok mellett.

A ^1H és ^{13}C NMR spektrumokat Bruker Avance 250 MHz PFT spektrométeren vettük fel, CDCl_3 oldatban. A kémiai eltolódások ppm-ben vannak megadva, az oldószer jeleinek standardként való felhasználásával. A csatolási állandókat $[\text{J}]=\text{Hz}$ -ben ismertetjük, a szingletteket s, a dubletteket d, a tripleteket t, a multipleteket m betűvel rövidítettem.

Az IR spektrumokat szintén a Bruker által gyártott IR készülékkel készítettük, a típusa IFS55, gyémánt ATR feltét alkalmazása mellett.

A GC-MS-méréseket egy Agilent 6890N gázkromatográf (30 m hosszú 0,25 mm belső átmérőjű kolonna 0,25 μm HP-5MS bevonattal, He vivőgáz alkalmazása mellett) és Agilent 5973 tömegspektrométer (Ion forrás: EI+, 70eV, 230 °C; interface: 300 °C) kombinált készülék segítségével végeztük.

Olvadáspontokat egy Büchi 501 készülékkel határoztunk meg.

A reakciókörülmények optimalizálása aril-jodidok Sonogashira kapcsolásában

Optimalizációs kísérletek

Az aminos vizsgálata

A reakciókat egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedényben végeztük. Az üvegcsébe bemértünk 7 mg $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátort, lezártuk, és argonnal öblítettük, 0,5ml aminet és 0,5ml vizet tettünk az edénybe a szeptumon keresztül. Eztán 0,5mmol jódbenzolt, és 0,75mmol fenilacetilént adtunk a rendszerbe, és mágnesen keverőn, szobahőmérsékleten kevertettük az elegyet.

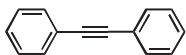
Ligandumok vizsgálata

4 ml-es csavaros üvegben 0,01 mmol Pd-ot és 0,02 mmol ligandumot inertizáltunk, majd fél milliliter *szek*-butil-amint és ugyanennyi vizet tettünk bele. Ezután hozzáadtunk 0,5 mmol jódbenzolt, és másfélszer ennyi fenilacetilént, 25°C-on kevertettük és a megfelelő időközönként GC mintát vettünk belőle.

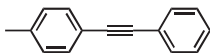
A víz hatásának vizsgálata

Egy 4 ml-es csavaros üvegbe mg $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -t tettünk, argonnal öblítettük, 250 μl $^5\text{BuNH}_2$ -t tettünk, ehhez hozzátéve a feltüntetett vízmennyiséget. 0,5 mmol jódbenzol és 0,75 mmol fenilacetilén hozzáadagolása után 25°C-on kevertettük, a megadott időközönként mintát vettünk belőle, és GC-MS-sel vizsgáltuk.

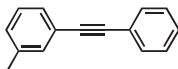
Az előállított anyagok jellemzése



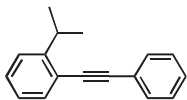
Difenilacetilén (92a)¹⁰⁹ Fehér, szilárd anyag, 89 mg (0,49 mmol, 99% kitermelés), op.: 54-55°C. R_f (hexán) = 0,68; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.55–7.51 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 131.1, 127.8, 127.7, 122.7, 88.9. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 178(100, $[\text{M}^+]$), 152(10), 76(10).



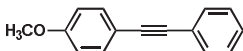
4-Feniletinil-toluol (92b)¹⁰⁹ Fehér, szilárd anyag, 87 mg (0.45 mmol, 90% kitermelés). op.: 70-72°C. R_f (hexán) = 0,60; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.44-7.40 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 138.0, 132.2, 131.5, 129.1, 128.6, 128.3, 123.3, 123.0, 89.5, 89.0, 21.2. MS (EI, 70eV) m/z (%relatív intenzitás, ion): 192(100, $[\text{M}^+]$), 165(25), 115 (20).



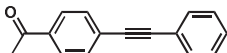
3- Feniletinil-toluol (92c). Fehér, szilárd anyag, 91 mg (0.47 mmol, 94% kitermelés). op.: 71-73°C. R_f (hexán) = 0.70; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.44-7.40 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 5H), 7.02 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 137,9, 132,1, 131,5, 129,1, 128,6, 128,3, 128,2, 128,1, 123,3, 123,0, 89,6, 89,0, 21,2; MS (EI, 70eV) m/z (%relatív intenzitás, ion): 192(100, $[\text{M}^+]$), 165(25), 115 (20).



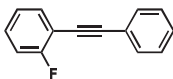
(2-Izopropilfenil-etinil)benzol (92d) Színtelen olaj, 102 mg (0.46 mmol, 93% kitermelés). R_f (hexán) = 0.53. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.46-7.40 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 5H), 7.12-7.05 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 150.4, 132.3, 131.4, 128.6, 128.3, 128.1, 125.5, 124.9, 123.6, 122.0, 93.0, 88.2, 77.5, 77.0. 31.7 IR: ν [cm^{-1}] 2959, 1597, 1491, 1442, 1080, 1068, 1049, 751, 688. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 220(60, $[\text{M}^+]$), 205(100), 190(25), 128(25). HRMS (ESI): Számított $\text{C}_{17}\text{H}_{16}$ $[\text{M}^+]$ 220.1252 mért 220.1249.



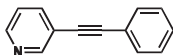
1-Metoxi-4-feniletinil-benzol (92e) Halványsárga szilárd anyag, 87 mg (0.42 mmol, 84% kitermelés). op.: 59-60°C. R_f (hexán – etil-acetát 10:1) = 0.23; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.57-7.49 (m, 4H), 7.37-7.35 (m, 3H), 6.90 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 159.6, 133.0, 131.4, 128.3, 127.8, 123.5, 115.3, 113.9, 89.3, 88.0, 55.2. MS (EI, 70eV) m/z (%relatív intenzitás, ion): 208(100, $[\text{M}^+]$), 193(70), 165(60), 139(20).



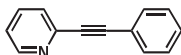
1-Acetil-4-feniletinil-benzol (92f) Halványsárga szilárd anyag, 96 mg (0.44 mmol, 87% kitermelés). Op.: 98-99°C. R_f (hexán – etil-acetát 10:1) = 0.25; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.93 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 3H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62,5 MHz): δ 197.7, 136.6, 132.1, 132.0, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 123.0, 93.1, 89.0, 27.0. MS (EI, 70eV) m/z (%relatív intenzitás, ion): 220(70, $[\text{M}^+]$), 205(100), 176(75), 151(20), 102(15), 88(20).



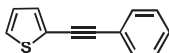
2-Feniletinil-fluorbenzol (92g)¹¹⁰ Halványsárga szilárd anyag, 94 mg (0.48 mmol, 96% kitermelés). op.: 45-46°C. R_f (hexán) = 0.34; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.64-7.53 (m, 3H) 7.42-7.29 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 164.6, 160.6, 133.4, 133.4, 131.6, 130.0, 129.9, 128.5, 128.3, 123.9, 123.9, 122.8, 115.6, 115.3, 112.0, 111.7, 94.4, 94.4, 82.7. MS (EI, 70eV) m/z (%relatív intenzitás, ion): 196(100, $[\text{M}^+]$), 170(10), 98(10).



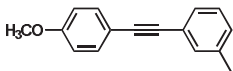
3-Feniletinil-piridin (92h)¹¹¹ Sárga olaj, 84 mg (0.47 mmol, 94% kitermelés). R_f (hexán – etil-acetát 10:1) = 0.25; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 8.68 (m, 1H), 8.44 (dd, 1H, $J = 4.9, 1.7$ Hz), 7.73-7.69 (m, 1H) 7.48-7.44 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 152.1, 148.4, 138.3, 131.6, 128.7, 128.4, 122.9, 122.4, 120.4, 92.6, 85.8. MS (EI, 70eV) m/z (%relatív intenzitás, ion): 179(100, $[\text{M}^+]$), 151 (20), 126 (20), 76 (25).



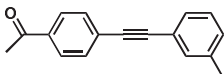
2-Feniletinil-piridin (92i) Színtelen olaj, 82 mg (0.46 mmol, 92% kitermelés). R_f (hexán – etil-acetát 10:1) = 0.19; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 8.55 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.50 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 149.8, 143.2, 136.0, 131.8, 128.8, 128.2, 127.0, 122.6, 122.0, 89.0, 88.5. MS (EI, 70eV) m/z (%relatív intenzitás, ion): 179(100, $[\text{M}^+]$), 151 (20), 126 (20), 76 (25).



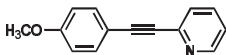
2-Feniletinil-tiofén (92j) Színtelen olaj, 81 mg (0.44 mmol, 88% kitermelés). R_f (hexán – etil-acetát 10:1) = 0.82; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.56- 7.52 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 131.8, 131.4, 128.4, 128.3, 127.2, 127.0, 123.3, 122.9, 93.0, 82.6. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 184(100, $[\text{M}^+]$), 152(22), 139 (30).



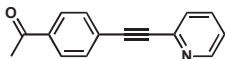
1-Metoxi-4-(3'-toliletilinil)benzol (92k) Halványsárga szilárd anyag, 100 mg (0.45 mmol, 89% kitermelés). op.: 43-44°C. R_f (hexán – etil-acetát 10:1) = 0.28; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.37 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.12 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.77 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.71 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 160.0, 138.4, 133.4, 132.5, 129.3, 128.9, 128.6, 123.8, 115.9, 114.4, 88.7, 89.5, 55.7, 21.7. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 222(100, $[\text{M}^+]$), 207(60), 178(30).



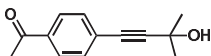
1-Acetil-4-(3'-toliletilinil)benzol (92l) Halványsárga szilárd anyag, 112 mg (0.48 mmol, 96% kitermelés). op.: 60-62 °C. R_f (hexán – etil-acetát 10:1) = 0.32; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.96 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.41-7.19 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 197.2, 138.1, 136.0, 132.2, 131.6, 129.6, 128.7, 128.3, 128.2, 122.3, 92.9, 88.2, 26.5, 21.1 IR: ν [cm^{-1}] 1679, 1599, 1400, 1261, 1177, 956, 830, 784, 692, 589. MS (EI, 70eV) m/z (%relatív intenzitás, ion): 234(700, $[\text{M}^+]$), 219(100), 189(30). HRMS (ESI): számított $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$ $[\text{M}^+]$ 234.1045 mért 234.1047.



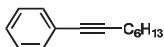
1-Metoxi-4-(2'-piridiletilinil)benzol (92m)¹¹² Sárga olaj, 92 mg (0.44 mmol, 88% kitermelés). R_f (hexán – etil-acetát 10:1) = 0.23; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 8.56 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.62 (dt, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz) 7.49-7.44 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 160.0, 149.8, 143.6, 136.0, 133.5, 126.8, 122.3, 113.9, 89.4, 87.5, 55.2. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 209 (100, $[\text{M}^+]$), 194(50), 166(25), 140(40).



1-Acetyl-4-(2-pyridiletinil)benzol (92n) Halványbarna szilárd anyag, 101 mg (0.42 mmol, 84% kitermelés), op.: 110-112 °C. R_f (hexán – etil-acetát 10:1) = 0.44; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 8,56 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 2.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 197.1, 150.1, 142.8, 136.6, 136.2, 132.0, 128.1, 127.3, 126.9, 123.1, 91.4, 87.9, 26.5. IR: ν [cm^{-1}] 1672, 1599, 1459, 1401, 1356, 1266, 829, 775. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 221(60, $[\text{M}^+]$), 206(100), 178(50), 151(30). HRMS (ESI): számított $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ $[\text{M}^+]$ 221.0841 kapott 221.0840.



4-(4-Metoxifenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (92o) Halványsárga szilárd anyag, 80 mg (0.42 mmol, 83% kitermelés). op.: 50-51°C. R_f (hexán – etil-acetát 5:1) = 0.30; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.33 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.43 (bs, 1H), 1.6 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 159.4, 133.0, 114.8, 113.8, 92.4, 81.9, 65.5, 55.2, 31.5. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 190(40, $[\text{M}^+]$), 175(100), 133(10).



(Oktin-1-il)benzol (92p) 113 Színtelen olaj, 73 mg (0.39 mmol, 78% kitermelés). R_f (hexán) = 0.22. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 2.41 (t, 2H, J = 6.79 Hz), 1.67-1.24 (m, 8H), 0.86 (t, 3H, J = 6.95 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 131.8, 128.4, 127.6, 124.4, 90.4, 80.6, 31.3, 28.6, 28.2, 22.6, 19.4, 14.0. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 186(28, $[\text{M}^+]$), 143 (57), 129 (60), 115 (100), 102 (22), 91 (20).

Aril-kloridok Sonogashira kapcsolása rézmentes körülmények között

Optimálási kísérletek

Ligandumvizsgálat: A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértünk 25 mg 10%-os Pd/C-t (Selcat Q6, 0,025 mmol), 1 ekvivalens ligandumot (0,025 mmol) és 97 mg K_2CO_3 -ot (0,7 mmol). Az üvegcset argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk 0,5 ml N,N-dimetil-acetamidot (DMA), 51 μ l (56,8 mg, 0,5 mmol) klórbenzolt és 87 μ l (76,6 mg, 0,75 mmol) fenilacetilént. A reakcióelegyet 110°C-os olajfürdőbe helyeztük és 12 órán át kevertettük. A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

Bázisok: A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértünk 25 mg 10%-os Pd/C-t (Selcat Q6, 0,025 mmol), 13,9 mg XPhos-t (0,025 mmol) és 97 mg K_2CO_3 -ot (0,7 mmol). Az üvegcset argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk 0,5 ml oldószert, 51 μ l (56,8 mg, 0,5 mmol) klórbenzolt és 87 μ l (76,6 mg, 0,75 mmol) fenilacetilént. A reakcióelegyet 110°C-os olajfürdőbe helyeztük és a jelzett ideig kevertettük. A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

Az oldószer hatásának vizsgálata: A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértünk 25 mg 10%-os Pd/C-t (Selcat Q6, 0,025 mmol), 13,9 mg XPhos-t (0,025 mmol) és 97 mg K_2CO_3 -ot (0,7 mmol). Az üvegcset argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk 0,5 ml oldószert, 51 μ l (56,8 mg, 0,5 mmol) klórbenzolt és 87 μ l (76,6 mg, 0,75 mmol) fenilacetilént. A reakcióelegyet 110°C-os olajfürdőbe helyeztük és a jelzett ideig kevertettük. A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

A katalizátor mennyiségének hatása: A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértük a megfelelő mennyiségű 10%-os Pd/C-t (Selcat Q6, 0,025 mmol), 1 ekvivalens ligandumot (0,025 mmol) és 97 mg K_2CO_3 -ot (0,7 mmol). Az üvegcset argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk 0,5 ml N,N-dimetil-acetamidot

(DMA), 51 µl (56,8 mg, 0,5 mmol) klórbenzolt és 87 µl (76,6 mg, 0,75 mmol) fenilacetilént. A reakcióelegyet 110°C-os olajfürdőbe helyeztük és 2 órán át kevertettük. A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

Palládium:ligandum arány: A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértünk 5 mg 10%-os Pd/C-t (Selcat Q6, 0,005 mmol), 0,5; 1, 2, 3 ekvivalens XPhos ligandumot és 97 mg K₂CO₃-ot (0,7 mmol). Az üvegcsét argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk 0,5 ml N,N-dimetil-acetamidot (DMA), 51 µl (56,8 mg, 0,5 mmol) klórbenzolt és 87 µl (76,6 mg, 0,75 mmol) fenilacetilént. A reakcióelegyet 110°C-os olajfürdőbe helyeztük és 12 órán át kevertettük. A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

A reakció hőmérsékletfüggésének tanulmányozása: A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértük a megfelelő mennyiségű 10%-os Pd/C-t (Selcat Q6), a fémhez képest 1 ekvivalens ligandumot (0,025 mmol) és 97 mg K₂CO₃-ot (0,75 mmol). Az üvegcsét argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk 0,5 ml N,N-dimetil-acetamidot (DMA), 51 µl (56,8 mg, 0,5 mmol) klórbenzolt és 87 µl (76,6 mg, 0,75 mmol) fenilacetilént. A reakcióelegyet a jelzett hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztük és 2-18 órán át kevertettük. A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

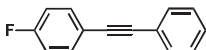
A réz hatása A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértünk 5 mg 10%-os Pd/C-t (Selcat Q6, 0,005 mmol), 2,4 mg XPhos ligandumot (0,005 mmol), a megfelelő mennyiségű réz(I)-jodidot és 97 mg K₂CO₃-ot (0,75 mmol). Az üvegcsét argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk 0,5 ml N,N-dimetil-acetamidot (DMA), 51 µl (56,8 mg, 0,5 mmol) klórbenzolt és 87 µl (76,6 mg, 0,75 mmol) fenilacetilént. A reakcióelegyet 80°C-os olajfürdőbe helyeztük és a jelzett át kevertettük. A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

A katalizátor ismételt felhasználása: A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértünk 100 mg 10%-os Pd/C-t (Selcat Q6, 0,1 mmol), 48 mg XPhost és 1,94 g K₂CO₃-ot (14 mmol). Az üvegcsét argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk 5 ml N,N-dimetil-acetamidot (DMA), 1,02 ml (1,136 g, 10 mmol) klórbenzolt és

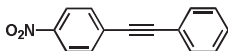
1.74 ml (1.532 g, 15 mmol) fenilacetilént. A reakcióelegyet 110°C-os olajfürdőbe helyeztük és a jelzett át kevertettük. Miután az elegy szobahőmérsékletűre hűlt, a katalizátort kiszűrtük és rendre 5 ml vízzel, acetonnal és diklórmétánnal mostuk. A katalizátort szárítószekrényben 110°C-on szárítottuk egy éjszakán át mielőtt ismételtelen felhasználtuk. Minden reakciónál 0,1 mmol XPhos-t a reakcióelegyhez tettem A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

A kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorok aktivitásának összehasonlítása: A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértünk 5 mg 10%-os Pd/C-t (0,005 mmol), 2,4 mg XPhos ligandumot (0,005 mmol) és 97 mg K₂CO₃-ot (0,75 mmol). Az üvegcset argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk 0,5 ml N,N-dimetil-acetamidot (DMA), 51 µl (56,8 mg, 0,5 mmol) klórbenzolt és 87 µl (76,6 mg, 0,75 mmol) fenilacetilént. A reakcióelegyet 110°C-os olajfürdőbe helyeztük és 12 órán át kevertettük. A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg. 1,5 óra ideális volt az összehasonlításhoz

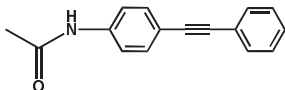
Az előállított acetilének karakterizálása



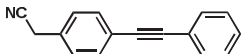
4-Feniletinil-fluorobenzol (92q) Halványsárga kristály, 80 mg (0.41 mmol, 82% kitermelés). op.: 109-110°C. R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.78; ¹H NMR (CDCl₃; 250MHz): δ 7.57-7.50 (m, 4H) 7.39-7.34 (m, 3H), 7.06 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 164.4, 160.5, 133.4 (d, *J* = 8.7 Hz), 131.5, 128.3, 126.6, 121.4 (d, *J* = 3.7 Hz), 115.6 (d, *J* = 22.1 Hz), 89.0, 88.3. MS (EI, 70eV) *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 196(100, [M⁺]), 170(11), 98(15).



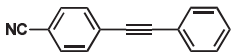
4-Feniletinil-nitrobenzol (92r)¹¹⁴ Sárga kristály, 111 mg (0.49 mmol, 99% kitermelés). op.: 120-121°C. R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.68; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 8.21 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 147.3, 132.7, 132.3, 130.6, 129.7, 129.0, 124.0, 122.5, 95.1, 88.0. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 223(100, $[\text{M}^+]$), 193(25), 176(85), 165(25), 151(30).



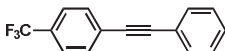
4-Feniletinil-acetanilid (92s) Halványsárga kristály, 94 mg (0.40 mmol, 80%-os kitermelés). op.: 179-180°C. R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.11; ^1H NMR (DMSO; 250MHz): δ 10.14 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.55-7.41 (m, 7H), 2.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 168.9, 140.1, 132.4, 131.6, 129.1, 128.9, 122.9, 119.2, 116.7, 89.9, 88.8, 24.5. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 235(37, $[\text{M}^+]$), 193(100), 165(20). IR: ν [cm^{-1}] 3302, 2210, 1664, 1591, 1526, 1510, 1322. HRMS (ESI): számított $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 236.1070 mért 236.1070.



4-Feniletinil-benzilnitril (92t) Halványsárga kristály, 101 mg (0.46 mmol, 93%-os kitermelés). op.: 83-84°C. R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.15; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.57-7.53 (m, 4H), 7.38-7.26 (m, 5H), 3.75 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 132.7, 132.0, 130.3, 128.9, 128.8, 128.4, 123.7, 123.3, 117.9, 90.7, 88.9, 23.9. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 217(100, $[\text{M}^+]$), 189(32), 94(13). IR: ν [cm^{-1}] 3052, 2922, 2246, 1975, 1595, 1508, 1402. HRMS (ESI): számított $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}$ [M^+] 217.0891 mért 217.0887.



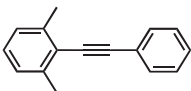
4-Feniletinil-benzonitril (92u) halványsárga kristály, 96 mg (0.48 mmol, 95%-os kitermelés). op.: 108-110°C. R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.32; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.65-7.53 (m, 6H), 7.40-7.26 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 132.5, 132.4, 132.2, 129.6, 128.9, 128.6, 122.6, 119.0, 111.8, 94.2, 88.2. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás): 203(100, $[\text{M}^+]$), 176(15), 151(10), 101(15).



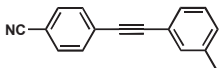
(4'-Trifluormetilfenil-etinil)benzol (92v) Fehér kristály, 116 mg (0,47 mmol, 95%-os kitermelés). op.: 102-104°C. R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0,78; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.63-7.56 (m, 6H), 7.40-7.38 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 131.8, 131.7, 128.8, 128.4, 125.34, 125.28, 125.21, 125.1, 123.0, 91.7, 88.0. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 246(100, $[\text{M}^+]$), 176(16), 98(10).



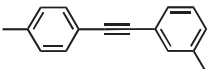
2-Feniletinil-toluol (92w)¹¹⁴ Fehér kristály, 79 mg (0.41 mmol, 82% kitermelés). mp.: 69-70°C. R_f (hexán) = 0.60; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.55-7.48 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.22- 7.14 (m, 3H), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 140.1, 131.8, 131.5, 129.4, 128.31, 128.26, 128.1, 125.6, 123.5, 123.0, 93.5, 88.3, 20.7. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 192(100, $[\text{M}^+]$), 165(25), 115 (20).



2-Feniletinil-*m*-xilol (92x)¹¹⁵ Színtelen olaj, 80 mg (0.39 mmol, 78%-os kitermelés). R_f (hexán) = 0.34; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 3H), 2.41 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 140.2, 131.3, 128.3, 128.0, 127.7, 126.6, 123.8, 122.9, 97.8, 87.1, 21.1. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 206(100, $[\text{M}^+]$), 191(95), 165(25), 128(20).

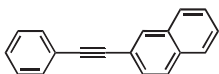


4-(3'-Toliletinil)benzonitril (92y) Halványsárga kristály, 102 mg (0.47 mmol, 94%-os kitermelés). op.: 106-107°C. R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.53; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.57-7.49 (m, 4H), 7.29-7.10 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 138.2, 132.3, 132.0, 130.0, 128.8, 128.4, 128.3, 122.0, 118.5, 111.3, 94.0, 87.4, 21.2. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 217(100, $[\text{M}^+]$), 190(15), 115 (12), 108(12), 94(15). IR: ν [cm^{-1}] 3058, 2228, 2205, 1601, 1500. HRMS (ESI): számított $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}$ $[\text{M}^+]$ 217.0891 mért 217.0887.

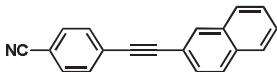


3-(4'-Toliletinil)-toluol (92z) Halványsárga kristály, 99 mg (0,48 mmol, 96%-os kitermelés). op.: 83-84°C. R_f (hexán = 0,51; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.44 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.26- 7.14 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 138.7, 138.4, 132.6, 131.9, 129.5, 129.4, 129.1, 128.7, 123.7, 120.7, 89.7, 89.4, 21.9, 21.7 MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 206 (100, $[\text{M}^+]$), 189(25),

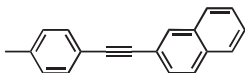
101(15), 89(15). IR: ν [cm⁻¹] 2919, 2850, 1594, 1509, 814. HRMS (ESI): számított C₁₆H₁₄ [M⁺] 206.1096 mért 206.1089.



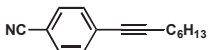
2-Feniletinil-naftalin (92aa)¹¹⁶: Színtelen kristály, 96 mg (0.40 mmol, 80% kitermelés). op.: 114-116°C. R_f (hexán) = 0.38. ¹H NMR (CDCl₃; 250MHz): δ 8.11 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 3H), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 133.0, 132.8, 131.6, 131.4, 128.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.8, 126.6, 126.5, 123.3, 120.5, 89.8, 89.7. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 228(100, [M⁺]), 114(35), 101 (20).



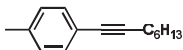
2-(4'-Cianofenil)etinil-naftalin (92ab) Halványsárga kristály, 120 mg (0.47 mmol, 95% kitermelés). op.: 123-124°C. R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.43. ¹H NMR (CDCl₃; 250MHz): δ 8.09 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.63-7.51 (m, 7H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 133.1, 132.8, 132.1, 132.0, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.2, 126.8, 119.4, 118.5, 111.4, 94.2, 88.0. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 253(100, [M⁺]), 126(20), 112(15), 110(10). IR: ν [cm⁻¹] 3500, 3055, 2928, 2227, 2033, 1975, 1600, 1500. HRMS (ESI): számított C₁₉H₁₁N [M⁺] 253.0891 mért 253.0884.



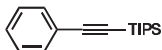
2-(4'-Toliletinil)-naftalin (92ac) Színtelen kristály, 112 mg (0.46 mmol, 93% kitermelés). op.: 131-133°C. R_f (hexán) = 0.41. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 8.09 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H, $J = 1.75$ Hz, $J = 8.50$ Hz), 7.54-7.50 (m, 4H), 7.22 (d, 2H, $J = 7.74$ Hz), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 138.4, 133.0, 131.7, 131.5, 131.2, 129.1, 128.4, 127.9, 127.7, 126.5, 126.4, 120.7, 120.1, 90.0, 89.1, 21.5. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 253 (100, $[\text{M}^+]$), 126(16). IR: ν [cm^{-1}] 3055, 3023, 2919, 2851, 1991, 1912, 1592, 1506. HRMS (ESI): számított $\text{C}_{19}\text{H}_{14}$ $[\text{M}^+]$ 242.1096 mért 242.1093.



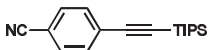
4-(Oktin-1-il)benzonitril (92ad)¹¹⁴ Halványsárga olaj, 78 mg (0.34 mmol, 74% kitermelés). R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.71; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.57 (d, 2H, $J = 8.69$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 8.69$ Hz), 2.41 (t, 2H, $J = 6.79$ Hz), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, $J = 6.95$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 132.0, 131.8, 129.1, 118.5, 110.7, 95.6, 79.3, 31.2, 28.5, 28.3, 22.4, 19.4, 14.0. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 211(20, $[\text{M}^+]$), 182(50), 168 (80), 154 (70), 140 (100), 127 (50), 120 (45), 118 (30).



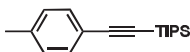
1-Metil-4-(oktin-1-il)benzol (92ae)¹¹⁷ Sárga olaj, 69 mg (0.36 mmol, 72% kitermelés). R_f (hexán) = 0.15. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.33 (d, 2H, $J = 8.41$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 8.53$ Hz), 2.42 (t, 2H, $J = 6.83$ Hz), 2.35 (s, 3H), 1.66-1.31 (m, 8H), 0.93 (t, 3H, $J = 6.95$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 137.3, 131.4, 128.9, 121.0, 89.6, 80.5, 31.4, 28.8, 28.6, 22.6, 21.3, 19.4, 14.0. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 200(25, $[\text{M}^+]$), 171(15), 157 (45), 143(50), 129(100), 115(40), 105(15), 91(15).



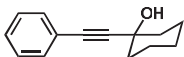
Triisopropilszilil-etinil-benzol (92af)¹¹⁸ Halványsárga olaj, 1978 mg (0.47 mmol, 93% kitermelés). R_f (hexán) = 0.80. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.53-7.49 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 1.17 (s, 21H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 132.0, 128.3, 128.2, 123.6, 107.1, 90.4, 18.7, 11.3. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 258(4, $[\text{M}^+]$), 215(60), 187 (25), 173 (30), 159 (70), 145 (100), 129 (40), 105 (20).



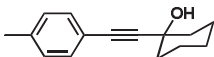
4-Triisopropilszilil-etinil-benzonitril (92ag)¹¹⁸ Színtelen olaj, 122 mg (0.43 mmol, 86% kitermelés). R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.78. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.52-7.43 (m, 4H), 1.04 (s, 21H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 132.4, 131.8, 128.1, 118.3, 111.5, 104.9, 96.1, 18.5, 11.1. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 283(5, $[\text{M}^+]$), 240 (50), 212 (20), 198 (25), 184 (80), 170 (100), 154 (40), 130 (20).



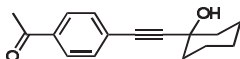
4-Triisopropilszilil-etinil-toluol (92ah) Színtelen olaj, 115 mg (0.42 mmol, 84% kitermelés). R_f (hexán) = 0.77. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.43 (d, 2H, $J = 8.24$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.85$ Hz), 2.37 (s, 3H), 1.17 (s, 21H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 138.3, 131.9, 128.9, 120.6, 107.3, 89.4, 21.5, 18.7, 11.4. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 272(5, $[\text{M}^+]$), 229 (50), 201 (20), 187 (25), 173 (80), 159 (100), 143 (40), 119 (20), 86 (22). IR: ν [cm^{-1}] 2940, 2890, 2863, 2153, 1507, 1461. HRMS (ESI): számított $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{Si}$ $[\text{M}^+]$ 272.1960 mért 272.1958.



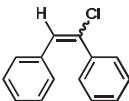
1-Feniletinil-ciklohexán-1-ol (92ai)¹¹⁹ Halványsárga kristály, 89 mg (0.45 mmol, 89% kitermelés). op.: 57-59°C. R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.28. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.45-7.41 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 2.27 (s, 1H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.77-1.56 (m, 7H), 1.30-1.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 131.6, 128.2, 128.1, 122.9, 92.8, 84.3, 69.0, 40.0, 25.2, 23.4. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 199(40, $[\text{M}^+]$), 182 (90), 167 (60), 157 (95), 155 (65), 141 (30), 129 (70), 115 (100), 102 (65), 91 (35), 77 (40), 63 (30), 55 (55).



1-(4'-Toliletinil)ciklohexán-1-ol (92aj)¹¹⁹ Sárga kristály (82 mg, 0.39 mmol, 77% kitermelés). op.: 83-84°C. R_f (hexán – etilacetát 10:1) = 0.25. ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.34 (d, 2H, $J = 8.84$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J = 8.25$ Hz), 2.34-2.28 (m, 4H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 7H), 1.33-1.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 138.2, 131.5, 128.9, 119.8, 92.1, 84.4, 69.0, 40.0, 25.2, 23.4, 21.4. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 214(10, $[\text{M}^+]$), 196 (85), 171 (70), 158 (10), 143 (40), 128 (38), 115 (100), 89 (30), 55 (20).



1-(4'-Acetilfenil)etinilciklohexán-1-ol (92ak)¹²⁰: Halványsárga kristály (99 mg, 0.41 mmol, 82 % kitermelés). op.: 80-81°C ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.87 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 2.58 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.76-1.52 (m, 7H), 1.29-1.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 197.4, 136.1, 131.7, 128.1, 127.8, 96.3, 83.5, 69.0, 39.8, 26.5, 25.1, 23.3; MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 242(34, $[\text{M}^+]$), 199(100), 171(50), 143(19), 129(23), 115(21), 55(47).



1-Klóretén-1,2-diil-dibenzol(145) előállítása¹²¹ Egy 100 ml-es gömblobikba mértem 500 mg (2.8 mmol) difenilacetilént és 14 ml diklórmétánnal, 7 g szilikagéllal kevertetem szoba-hőmérsékleten, majd hozzácepegtettem 201 μ l PCl_3 -at. Szeptummal lezárva kevertetem 5 napig szobahőmérsékleten. A szilikagélt kiszűrtem, 5 ml diklórmétánnal mostam. Az egyesített szerves fázist rendre 5 ml 20%-os Na_2CO_3 oldattal, telített NaCl oldattal, vízzel mostam. A termékek MgSO_4 -on szárítottam, bepároltam. A terméket GC-MS-sel azonosítottam. A kromatogram szerint 95: 5 arányban a transz terméket tartalmazta. (A major terméket az irodalom alapján azonosítottam.)

Buchwald-Hartwig reakció vizsgálata csontszenes palládium-katalizátorral

Optimálási kísérletek: A Kísérleteket minden esetben egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedényben végeztük, ebbe mértük a megfelelő mennyiségű 10%-os Pd/C-t (Selcat Q6), a fémhez képest 1 ekvivalens ligandumot és 1,4 ekvivalens bázist. Az üvegcsét argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk megfelelő mennyiségű oldószert, 56 μ l (102 mg, 0.5 mmol) jódbenzolt és 83 μ l morfolint (83 mg, 0.75 mmol). A reakcióelegyet a jelzett hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztük és 0.5-48 órán át kevertettük. A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

A kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorok aktivitásának összehasonlítása: A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértünk 5 mg 10%-os Pd/C-t (0.005 mmol), 1.8 mg DicyclohexylJohnPhos ligandumot (0.005 mmol) és 96.7 mg NaO^tBu -t (0.7 mmol). Az üvegcsét argonnal öblítettük,

majd hozzáadtunk 0.25 ml ¹BuOH-t, 56 µl jódbenzolt (0.5mmol) and 83 µl morfolint (0.75 mmol). A reakcióelegyet 80°C-os olajfürdőbe helyeztük és 1 órán át kevertettük. A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

A katalizátor ismételt felhasználása: A reakcióedény egy 4 ml-es, csavaros, szeptummal lezárható üvegedény volt, ebbe mértünk 50 mg 10%-os Pd/C-t (Selcat Q6, 0.05 mmol), 18 mg DicyclohexylJohnPhos ligandumot (0.05 mmol) és 967 mg NaO^tBu-t (7 mmol). Az üvegsét argonnal öblítettük, majd hozzáadtunk 2.5 ml ¹BuOH-t, 560 µl jódbenzolt (5mmol) and 830 µl morfolint (7.5 mmol). A reakcióelegyet 80°C-os olajfürdőbe helyeztük és a jelzett át kevertettük. Miután az elegy szobahőmérsékletűre hűlt, a katalizátort kiszűrtük és rendre 5 ml vízzel, acetonnal és diklórmetánnal mostuk. A katalizátort szárítószekrényben 110°C-on szárítottuk egy éjszakán át mielőtt ismételten felhasználtuk. Minden reakciónál 0.05 mmol DicyclohexylJohnPhos -t a reakcióelegyhez tettem A konverziókat a reakcióelegyből vett mintákból GCMS segítségével határoztuk meg.

Általános recept aril-jodidok kapcsolására

Egy 4 ml csavaros üvegsét argonnal öblítettünk, majd belemértünk 5.3 mg (0.005 mmol), 10%-os Pd/C Selcat Q6 katalizátort, 1.8 mg (0.005 mmol), DicyclohexylJohnPhos-t, 96.7 mg (0.7 mmol) NaO^tBu-t, 250 µl *tert*-butanolt, 0.5 mmol aril-jodidot és 0.75 mmol aminet. A reakcióelegyet 80°C-ra fűtöttük és gázkromatográfiával követtük. A kiindulás anyag teljes mennyiségének elfogyása után (2-4 óra) a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük. A katalizátor kiszűrése után az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtattuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluensként hexán – etilacetát illetve diklórmetán – metanol elegyeket alkalmaztunk.

Általános recept aril-bromidok kapcsolására

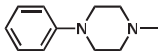
Egy 4 ml csavaros üvegsét argonnal öblítettünk, majd belemértünk 5.3 mg (0.005 mmol), 10%-os Pd/C Selcat Q6 katalizátort, 1.8 mg (0.005 mmol), DicyclohexylJohnPhos-t, 96.7 mg (0.7 mmol) NaO^tBu-t, 250 µl *tert*-butanolt, 0.5 mmol aril-bromidot és 0.75 mmol aminet. A

reakcióelegyet 100°C-ra fűtöttük és gázkromatográfiával követtük. A kiindulás anyag teljes mennyiségének elfogyása után (6-8 óra) a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük. A katalizátor kiszűrése után az oldószert csökkentett nyomáson elpárolagtattuk és a nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluensként hexán – etilacetát illetve diklórmétán – metanol elegyeket alkalmaztunk.

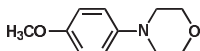
Általános recept aril-kloridok kapcsolására

Egy 4 ml csavaros üvegcsét argonnal öblítettünk, majd belemértünk 5.3 mg (0.005 mmol), 10%-os Pd/C Sclcat Q6 katalizátort, 1.8 mg (0.005 mmol), DicyclohexylJohnPhos-t, 96.7 mg (0.7 mmol) NaO^tBu-t, 250 µl *terc*-amil-alkoholt, 0.5 mmol aril-kloridot és 0.75 mmol amint. A reakcióelegyet 110 °C-ra fűtöttük és gázkromatográfiával követtük. A kiindulás anyag teljes mennyiségének elfogyása után (6-12 óra) a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük. A katalizátor kiszűrése után az oldószert csökkentett nyomáson elpárolagtattuk és a nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Eluensként hexán – etilacetát illetve diklórmétán – methanol elegyeket alkalmaztunk.

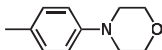
Az előállított aminok karakterizálása:



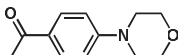
1-Metil-4-fenilpiperazin (120b)¹²² Halványsárga olaj, X = I: 79 mg (0.45 mmol, 90% kitermelés, X = Br: 72 mg (0.41 mmol, 82 % kitermelés, X = Cl: 76 mg (0.43 mmol, 86 % kitermelés) ¹H NMR (CDCl₃; 250MHz): δ 7.28–7.17 (m, 2H), 6.87-6.78 (m, 3H), 3.30-3.26 (m, 4H), 2.78-2.74 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 150.5, 129.1, 120.3, 116.4, 54.5, 48.2, 45.2. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 176(100, [M⁺]), 132(20), 105(60), 77(25), 71(30).



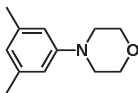
4-(4-Metoxifenil)morfolin (120c)¹²³ Színtelen kristály X = I: 80 mg (0.42 mmol, 83% kitermelés, X = Br: 78 mg (0.41 mmol, 91 % kitermelés, X = Cl: 79 mg (0.41 mmol, 82 % kitermelés), op.: 73-75°C. R_f (hexán : EtOAc 10:1) = 0.75; ¹H NMR (CDCl₃; 250MHz): δ 7.11–6.81 (m, 4H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.07-3.04 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 153.9, 145.5, 117.7, 114.4, 66.9, 55.5, 50.7. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 193(60, [M⁺]), 178(20), 135(100), 120 (65).



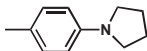
4-Tolilmorfolin (120d)¹²⁴ Színtelen kristály X = I: 77 mg (0.44 mmol, 87% kitermelés), X = Cl: 62 mg (0.35 mmol, 70 % kitermelés), op.: 47-49°C. R_f (hexán: EtOAc 10:1) = 0.68; ¹H NMR (CDCl₃; 250MHz): δ 7.10 (d, 2H, J = 8.69), 6.84 (d, 2H, J = 8.69), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 149.1, 129.7, 129.5, 116.0, 66.9, 49.9, 20.4. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 177(40, [M⁺]), 119(100), 91(35).



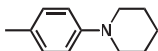
1-(4-Morfolinofenil)etanon (120e)¹²⁵ Halványsárga kristály, X = I: 75 mg (0.37 mmol, 73% kitermelés), X = Cl: 89 mg (0.44 mmol, 87 % kitermelés), op.: 93-95°C. R_f (hexán : EtOAc 10:1) = 0.38; ¹H NMR (CDCl₃; 250MHz): δ 7.87 (d, 2H, J = 9.00), 6.85 (d, 2H, J = 9.00), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.31-3.28 (m, 4H), 2.52 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 196.5, 154.2, 130.3, 128.1, 113.2, 66.5, 47.5, 26.1. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 205 (40, [M⁺]), 190(25), 147(30), 132(100), 77(20).



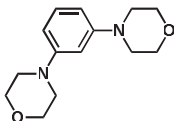
4-(3,5-Dimetilfenil)morfolin (120f) Színtelen kristály, 86 mg (0.45 mmol, 89% kitermelés), op.: 93-95°C. R_f (hexán: EtOAc) = 0.65; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 6.58 (s, 3H), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.17-3.15 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 151.9, 139.1, 122.4, 114.1, 67.4, 50.0, 22.1. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 191 (40, $[\text{M}^+]$), 133(100), 105(15), 91(10), 77(10).



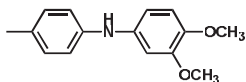
1-p-Tolilpirrolidin (120g)¹²⁶ Barna kristály, X = I: 72 mg (0.45 mmol, 89 % kitermelés), X = Cl: 60 mg (0.37 mmol, 74 % kitermelés), op.: 40-42°C. R_f (hexán: EtOAc 10:1) = 0.73; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 6.95 (d, 2H, $J = 8.53$), 6.41 (d, 2H, $J = 8.53$), 3.18-3.13 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 146.1, 129.6, 124.3, 111.7, 47.7, 25.3, 20.2. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 161 (85, $[\text{M}^+]$), 160(100), 118(20), 105(60), 91(40), 65(20).



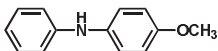
1-p-Tolilpiperidin (120h)¹²⁷ Halványsárga kristály, 67 mg (0.38 mmol, 76% kitermelés), op.: 265-267°C. R_f (hexán: EtOAc 10:1) = 0.70; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.48 (d, 2H, $J = 8.21$), 7.23 (d, 2H, $J = 8.21$), 2.39 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 5H), 0.88-0.83 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 129.5, 117.0, 51.3, 25.9, 24.3, 20.4. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 175 (70, $[\text{M}^+]$), 174 (100), 134 (15), 119 (40), 91 (40), 65 (10).



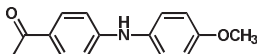
4-(3-Morpholinofenil)morfolin (120i)¹²⁸ Színtelen kristály, 107 mg (0.43 mmol, 86% kitermelés), op.: 65-67°C. R_f (hexán: EtOAc 10:1) = 0.45; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.14 -7.07(m, 1H), 6.41-6.38 (m, 3H), 3.79-3.75 (m, 8H), 3.08-3.06 (m, 8H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 152.3, 129.6, 108.0, 103.7, 66.8, 49.5. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 1248 (85, $[\text{M}^+]$), 233(20), 190(70), 132(100), 104(20), 77(15).



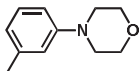
3,4-Dimetoxi-N-p-tolilanilin (120j) Halványsárga olaj, 101 mg (0.42 mmol, 83% kitermelés), R_f (DCM: MeOH 10:1) = 0.66; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.06 (d, 2H, J = 8.21), 6.90 (d, 2H, J = 8.53), 6.80 (d, 1H, J = 8.53), 6.66 (d, 1H, J = 2.37), 6.60 (dd, 1H, J_1 = 8.53, J_2 = 2.53), 5.49 (bs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 150.0, 144.5, 142.4, 137.6, 130.3, 130.0, 130.0, 117.4, 112.7, 111.3, 104.7, 56.7, 56.2, 21.0. IR ν [cm^{-1}] 3368, 3130, 1609, 1545, 1505, 1350, 1303, 1256, 1225, 1197, 1160, 1132, 1023. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 243 (100, $[\text{M}^+]$), 228(100), 200(20), 155(15). HRMS (ESI) számított $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245.1365 mért 245.1367



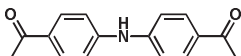
(4-Metoxifenil)-N-anilin (120k)¹²⁹ Színtelen kristály, X = I: 85 mg (0.43 mmol, 85 % kitermelés), X = Cl: 80 mg (0.40 mmol, 80 % kitermelés), op.: 105-107°C. R_f (hexán : EtOAc = 10 :1) = 0.68; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.11 (d, 1H, J = 7.27), 7.09 (d, 1H, J = 7.27), 6.95 (d, 2H, J = 9.00), 6.81-6.70 (m, 5H), 5.39 (bs, 1H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 196.5, 146.0, 130.4, 116.9, 113.6, 26.3; MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 199 (75, $[\text{M}^+]$), 184(100), 154(10), 128(15), 77(10).



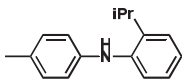
1-(4-(4-Metoxifenilamino)fenil)etanon (120l)¹³⁰ Sárga kristály, 105 mg (0.44 mmol, 87% kitermelés), op.: 115-117°C. R_f (hexán) = 0.68; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.91 (d, 4H, J = 8.85), 7.16 (d, 4H, J = 8.85), 6.83 (bs, 1H), 2.56(s,6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 196.5, 146.0, 130.4, 116.9, 113.6, 26.3; MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 241 (70, $[\text{M}^+]$), 226(100), 183(15), 167(10), 154(20).



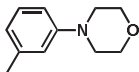
1-(4-(p-Tolilamino)fenil)etanon (120m)¹²⁵ Halványsárga kristály, X = I: 92 mg (0.41 mmol, 82 % kitermelés), X = Cl: 91 mg (0.41 mmol, 81 % kitermelés), op.: 106-108°C. R_f (DCM: MeOH 10:1) = 0.52; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.84 (d, 2H, J = 8.84), 7.15 (d, 2H, J = 8.37), 7.08 (d, 2H, J = 8.53), 6.93 (d, 2H, J = 8.85), 6.36 (bs, 1H), 2.52 (s, 3H) 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 196.4, 149.1, 137.7, 133.1, 130.6, 129.9, 128.2, 121.4, 113.7, 26.0, 20.8, MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 225 (70, $[\text{M}^+]$), 210(100), 180(20), 167(40).



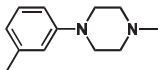
Di-(4-acetilfenil)amin (120n) Sárga kristály X = I: 122 mg (0.48 mmol, 96 % kitermelés), X = Cl: 96 mg (0.38 mmol, 76 % kitermelés), op.: 117-119°C. R_f (hexán : EtOAc = 10:1) = 0.35; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.91 (d, 4H, J = 8.85), 7.16 (d, 4H, J = 8.85), 6.83 (bs, 1H), 2.56 (s,6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 196.6, 146.0, 130.4, 116.9, 113.6, 26.3; IR ν [cm^{-1}] 3307, 1677, 1655, 1580, 1524, 1427, 1338, 1269, 1249, 1171, 954, 823. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 253 (50, $[\text{M}^+]$), 238(100), 167(25). HRMS (ESI) számított $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254.1176 mért 254.1180



2-Isopropil-N-p-tolilanilin (120o) Halványsárga olaj, 82 mg (0.37 mmol, 73% kitermelés), R_f (DCM: MeOH 10:1) = 0.75; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.19 (d, 2H, $J = 7.42$), 7.11-6.90 (m, 4H), 6.75 (d, 2H, $J = 7.90$), 5.27 (bs, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 142.3, 140.3, 139.2, 129.8, 129.6, 126.4, 122.9, 122.5, 120.3, 117.5, 27.6, 22.9, 20.6; MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 225 (80, $[\text{M}^+]$), 210(75), 194 (50), 180(100), 167(15), 118(15), 96(20). HRMS (ESI) számított $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.1590 mért 226.1591

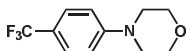


4-m-Tolilmorfolin (120p)¹³¹ Színtelen olaj, 79 mg (0.45 mmol, 99% kitermelés). R_f (hexán: EtOAc 10:1) = 0.68; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.24–7.18 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 3.91-3.87 (m, 4H), 3.20-3.16 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 151.3, 138.8, 128.9, 120.9, 116.4, 112.8, 66.9, 49.4, 21.7; MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 177 (100, $[\text{M}^+]$), 119(100), 118(70), 91(65), 65(15).

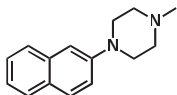


1-Metil-4-m-tolilpiperazin (120q): Színtelen olaj, 76 mg (0.40 mmol, 80% kitermelés). R_f (hexán: EtOAc 10:1) = 0.43; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 7.20–7.13 (m, 1H), 6.78-6.68 (m, 3H), 3.24-3.20 (m, 4H), 2.60-2.56 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 151.2, 138.6, 128.8, 120.5, 116.8, 113.1, 55.1, 49.0, 46.0, 21.7; IR ν [cm^{-1}] 3039, 2936, 2793, 2284, 1601, 1583, 1493, 1451, 1376, 1338, 1292, 1246, 1187, 1142, 1006, 954,

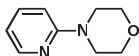
839. MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 190 (100, $[M^+]$), 175(15), 146(15), 119(90), 105(15), 91(55), 71(60). HRMS (ESI) számított $C_{12}H_{19}N_2$ $[M+H]^+$ 291.1543 mért 191.1542



4-(4-(Trifluorometil)fenil)morfolin (120r)¹³² Szintelen kristály, X = Br: 81 mg (0.35 mmol, 70 % kitermelés), X = Cl: 98 mg (0.43 mmol, 85 % kitermelés), op: 92-94 °C R_f (hexán: EtOAc 10:1) = 0.52; 1H NMR ($CDCl_3$; 250MHz): δ 7.50 (d, 2H, J = 9.00), 6.92 (d, 2H, J = 9.00), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.25-3.21 (m, 4H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz): δ 148.5, 134.0, 128.1, 126.8, 126.1, 125.7, 122.8, 110.8, 109.7, 54.5, 48.9, 45.6; MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 231 (25, $[M^+]$), 173(100), 145(35).

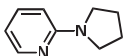


1-Metil-4-(naftalin-6-il)piperazin (120s) Szintelen kristály, 101 mg (0.45 mmol, 89% kitermelés). op.: 74-76 °C R_f (hexán: EtOAc 10:1) = 0.39; 1H NMR ($CDCl_3$; 250MHz): δ 7.65–7.61 (m, 3H), 7.34-7.07 (m, 4H), 3.25-3.24 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz): δ 149.0, 134.5, 128.6, 127.3, 126.7, 126.2, 123.3, 119.3, 110.2, 55.1, 49.4, 46.1; MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 226 (25, $[M^+]$), 173(100), 145(35). IR ν [cm^{-1}] 2943, 2803, 1622, 1595, 1507, 1449, 1379, 1290, 1257, 1220, 1144, 1006, 959, 825. HRMS (ESI) számított $C_{15}H_{19}N_2$ $[M+H]^+$ 227.1543 mért 227.1546

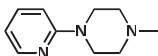


4-(Piridin-2-il)morfolin (120t)¹² Barna olaj, X = Br: 71 mg (0.44 mmol, 87 % kitermelés), X = Cl: 71 mg (0.43 mmol, 86 % kitermelés), R_f (hexán) = 0.58; 1H NMR ($CDCl_3$; 250MHz): δ 8.20–8.17 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 6.67-6.60 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 4H), 3.50-3.46 (m,

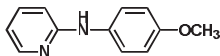
4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 147.9, 137.5, 113.8, 106.9, 66.7, 45.5; IR $\square\square[\text{cm}^{-1}]$ 3236, 3181, 2932, 2834, 1597, 1534, 1506, 1461, 1437, 1331, 1281, 1244, 1227, 1170, 1149, 1108, 1032, 989 MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 164 (30, $[\text{M}^+]$), 133(45), 119(20), 107(25), 79(100), 52(10).



2-(Pyrrolidin-1-yl)piridin (120u)¹²⁷ Színtelen olaj, 67 mg (0.46 mmol, 91% kitermelés). R_f (hexán) = 0.56; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 8.08–8.05 (m, 1H), 7.36–7.83 (m, 1H), 6.41–6.38 (m, 1H), 6.24 (d, 1H, $J = 8.53$) 3.37–3.32 (m, 4H), 1.93–1.87 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 157.7, 148.5, 137.2, 111.4, 106.8, 47.0, 25.9; MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 148 (20, $[\text{M}^+]$), 119(100), 93(15), 78(25), 70(15).



1-Metil-4-(piridin-2-il)piperazin (120v) Színtelen olaj, 64 mg (0.36 mmol, 72% kitermelés). R_f (hexán: EtOAc = 10:1) = 0.38; ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 8.16–8.13 (m, 1H), 7.47–7.39 (m, 1H), 6.62–6.55 (m, 2H), 3.54–3.50 (m, 4H), 2.51–2.46 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 159.4, 147.8, 137.83 113.2, 107.0, 54.8, 46.1, 45.0; MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 177 (20, $[\text{M}^+]$), 133(20), 120(20), 107(100), 79(30), 71(20). HRMS (ESI) számított $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178.1339 mért 178.1345.



N-(4-Metoxifenil)piridin-2-amin (120w) Barna kristály, X=Cl: 74 mg (0.37 mmol, 73% kitermelés). R_f (hexán) = 0.68; op.: 62–64°C ^1H NMR (CDCl_3 ; 250MHz): δ 8.07–8.04 (m, 1H), 7.37–7.30 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, $J = 9.00$), 6.79–6.78 (m, 3H), 6.61–6.54 (m, 2H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz): δ 157.4, 156.2, 148.3, 137.6, 133.3, 124.0, 114.5, 114.1,

107.1, 55.5; MS (EI, 70eV) m/z (% relatív intenzitás, ion): 200 (95, [M⁺]), 199(75), 185(100), 156(30), 78(55). HRMS (ESI) számított C₁₂H₁₃N₂O [M+H]⁺ 201.1022 mért 201.1025

Kereskedelmi forgalomban kapható csontszénés palládium-katalizátorok aktivitása

Kereskedelmi forgalomban kapható csontszénés palládium-katalizátorok aktivitása tiofenol és jódbenzol kapcsolásában: Egy 4 ml-es csavaros üvegcset argonnal öblítettünk, majd hozzáadtunk 50 mg (0.05 mmol) 10%-os Pd/C katalizátort, 210 mg (3.75 mmol) KOH-t és ismét öblítettük argonnal a rendszert. Fecskendőn át hozzáadtunk 2.5ml DMSO-t, 279 µl (510mg, 2.5mmol) jódbenzolt, 256 µl (275mg, 2.5mmol) tiofenolt. A reakcióelegyet 100°C-on kevertettük, majd egy óra után mintát vettünk. A konverziót GC-FID segítségével határoztuk meg négy párhuzamos kísérlet átlagából.

Kereskedelmi forgalomban kapható csontszénés palládium-katalizátorok aktivitása Hiyama kapcsolásban: Egy 4 ml-es csavaros üvegcset argonnal öblítettünk, majd hozzáadtunk 5 mg (0.005 mmol) 10%-os Pd/C katalizátort, 5.2 mg (0.02 mmol) trifenilfoszfánt és 315 mg (1 mmol) tetrabutil-ammóniumfluoridot. A rendszert ismét öblítettük argonnal. Fecskendőn át hozzáadtunk 1 ml DMF-t, 186.5 µl (198 mg, 1 mmol) PhSi(OCH₃)₃-t, 60.6 µl (85.6 mg, 0.5 mmol) 3-brómtoluolt. A reakcióelegyet 100°C-on kevertettük, majd egy óra után mintát vettünk. A konverziót GC-FID segítségével határoztuk meg négy párhuzamos kísérlet átlagából.

5. Összefoglalás

Doktori kutatásaim során átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók fejlesztésével foglalkoztam. Elsőként rézmentes Sonogashira reakciót hajtottam végre aril-jodidokkal. Optimáltam a reakciót befolyásoló paramétereket, úgy mint oldószer, bázis, ligandum, katalizátor mennyisége. Rámutattam a víz kritikus szerepére a reakcióban. Az ideális körülmények meghatározása után a reakció általánosíthatóságát vizsgálva előállítottam 18 acetilénszármazékot. Halogénvegyületek közül egyaránt alkalmaztam elektrondús ill. – hiányos továbbá sztérikusán gátolt aril-jodidokat. Sikeresen állítottam elő heterociklusos jódvegyületek kapcsolásával készült termékeket is. Terminális acetilének közül az aromás, alifás, szilil- illetve karbinolvédett származékokat is sikerrel kapcsoltam. A védett származékok alkalmazásával lehetőség nyílik a molekula továbbépítésére, totálszintézisekben való alkalmazhatóságára.

Munkám következő fejezeteként aril-kloridokat vittem Sonogashira reakcióba hordozóra választott palládium-katalizátorral. Erre az irodalomban nem volt példa. Megteremtettem a katalizátor ismételt felhasználásának lehetőségét, jelentősen csökkentve ezzel a fajlagos költségeket. A reakció paramétereinek optimalása után megvizsgáltam a kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorok aktivitását, továbbá összehasonlítottam a szilárd hordozós katalizátort homogén palládium-forrásokkal Sonogashira reakcióban. A reakciókörülmények robusztusságát bizonyítandó előállítottam 29 acetilénszármazékot, amelyek változatos sztérikus és elektronikus tulajdonságokkal rendelkeztek.

Szilárd hordozóra választott palládium-katalizátor aktivitását vizsgáltam Buchwald-Hartwig aminálási reakcióban is. A reakció körülményeit alaposan vizsgáltam, különös tekintettel az alkalmazott ligandum, oldószer, bázis. A különböző, kereskedelmi forgalomban kapható csontszenes palládium-katalizátorok között mutatkozó aktivitáskülönbségeket is tanulmányoztam. Vizsgáltam a különböző ligandumok aktivitását is a szilárd hordozós katalizátor minőségének függvényében. A katalizátort öt alkalommal használtam fel Buchwald-Hartwig reakcióban, ezzel bizonyítva az újrahasonosítás lehetőségét.

Doktori kutatásaim utolsó fejezeteként készítettem egy szén-nanocső hordozóra választott palládium-katalizátort, amelynek aktivitását összehasonlítottam a kereskedelmi forgalomban kapható, azonos fém tartalmú katalizátorok keresztkapcsolási reakciókban mutatott hatékonyságával. Megállapítottam, hogy a katalizátorok aktivitásában jelentős különbségek észlelhetők, a saját készítésű katalizátor minden esetben összemérhető konverziót ért el a kereskedelmi forgalomban kapható katalizátorokkal.

6. Summary

The scope of my PhD research activity was development of transition metal catalyzed cross-coupling reactions. First, copper free Sonogashira reaction was carried out on aryl-iodides. Then the reaction parameters (solvent, base, ligand, catalyst amount) were optimized. The crucial role of the water in the reaction was observed. Having defined the optimal conditions the scope of the reaction was assessed. For this purpose I prepared 18 acetylene derivatives. As halide compound, electron-rich and -poor, moreover sterically hindered aryl-iodides were applied. I also prepared coupling products from hetaryl iodides. The coupling reaction was carried out successfully using aromatic, aliphatic, silyl- and carbinol protected derivatives. Applying the protected derivatives provides an opportunity to further functionalization of acetylene part of the molecule, implementing the reaction in total syntheses.

However, there was no example in the literature for this reaction, Sonogashira coupling of aryl-chlorides was carried out in the presence of solid supported palladium catalyst. I revealed the possibility of catalyst recycling, decreasing the specific cost of the reaction significantly. Having optimized the coupling conditions I examined the activity of several commercially available Pd/C catalysts, furthermore I compared the solid supported catalyst to homogeneous palladium sources in Sonogashira reactions. I prepared 29 acetylene derivatives with variable steric and electronic properties to demonstrate the applicability of reaction conditions.

Activities of solid supported palladium catalyst were examined in Buchwald-Hartwig amination reaction also. The reaction conditions were soundly investigated, in particular applying ligand, solvent, and base. I analyzed the activity of commercially available Pd/C catalysts. In addition the activity of different ligands as a function of the quality of the catalyst was examined. The catalyst was used in Buchwald-Hartwig reaction five times in sequence to prove the possibility of recycling.

7. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni elsősorban témavezetőmnek, Novák Zoltánnak a munkám irányítására fordított energiát és türelmet, a szakmai és baráti tanácsokat.

Köszönettel tartozom a munka analitikai hátterének biztosításáért az EKOL minden dolgozójának, különös tekintettel Dr. Torkos Kornélnak, Dr. Eke Zsuzsannának, Tölgyesi Lászlónak, Benesóczki Dórának

Köszönöm továbbá kutatócsoportunk minden tagjának a három év alatt nyújtott segítséget, név szerint: Dr. Kele Péter, Lőrincz Krisztián, Nagy Krisztina, Csincsi Ádám, Daru János, Gonda Zsombor, Szabó Fruzsina, Sikk, Lauri, Tolnai Gergely, Cserép Balázs Gergely, Herner András, Varga Balázs.

Szeretném megköszönni egykori témavezetőmnek, Dr. Ágai Bélának hogy kiváló pedagógiájával és gondoskodásával érdeklődésemet a preparatív szerves kémia felé fordította, és a mai napig figyelemmel kíséri a munkámat.

Családomnak külön köszönök minden támogatást, amivel munkámat segítették.

8. Irodalomjegyzék

-
- ¹ Milstein, D.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992.
- ² Miyaoura, M.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- ³ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- ⁴ Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.*; **1988**, *53*, 918.
- ⁵ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- ⁶ Baba, S.; Negishi, E.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
- ⁷ Stille, J. K.; Lau, K. S. Y.; *Acc. Chem. Res.* **1977**, 434.
- ⁸ Ozawa, F.; Ito, T.; Nakamura, Y.; Yamamoto, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868.
- ⁹ Gillie, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933.
- ¹⁰ (a) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009. (b) Amatore, C.; Carre', E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.
- ¹¹ van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. S.; Dierkes, P.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.
- ¹² Galardon, E.; Ramdeehul, S.; Brown, J. M.; Cowley, A.; Hii, K. K.; Jutand, A.; *Angew. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1760.
- ¹³ Böhm, V. P.; Gstöttmayr, C. W. K.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A.; *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 186.
- ¹⁴ Huang, J.; Nolan, S. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889.
- ¹⁵ Yang, C.; Lee, H. M.; Nolan, S. P.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1511.
- ¹⁶ Yang, C.; Nolan, S. P.; *Organometallics*, **2002**, *21*, 1020.
- ¹⁷ Heck, R. F.; *Org. React.* **1982**, *27*, 345.
- ¹⁸ Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1816.
- ¹⁹ Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8742.
- ²⁰ Zapf, A.; Ehrentraut, A.; Beller, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153.
- ²¹ Wolfe, J. P.; Singer, A. R.; Yang, H. B.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
- ²² Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369.
- ²³ Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L.; *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.

-
- ²⁴ Littke, A. F.; Fu, G. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176.
- ²⁵ Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575.
- ²⁶ Mann, G.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224.
- ²⁷ Hartwig, J. F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046.
- ²⁸ Shelby, Q.; Kataoka, N.; Mann, G.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10718.
- ²⁹ Barder, T. E.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 5096.
- ³⁰ Netherton, M. R.; Fu, G. C.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295.
- ³¹ Julia, M.; Duteil, M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2790.
- ³² Julia, M.; Duteil, M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2791.
- ³³ Anderson, C. M.; Karabelas, K.; Hallberg, A.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3891.
- ³⁴ Anderson, C. M.; K.; Hallberg, A.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3529.
- ³⁵ Anderson, C. M.; K.; Hallberg, A.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 235.
- ³⁶ Köhler, K.; Wagner, M.; Djakovitch, L.; *Catalysis Today* **2001**, *66*, 105.
- ³⁷ Zhao, F.; Bhanage, B. M.; Shirai, M.; Arai, M.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 843.
- ³⁸ Zhao, F.; Shirai, M.; Arai, M.; *J. Mol. Catal. A Chem* **2000**, *154*, 39.
- ³⁹ Zhao, F.; Shirai, M.; Ikushima, Y.; Arai, M.; *J. Mol. Catal. A Chem* **2002**, *180*, 211.
- ⁴⁰ Hagiwara, H.; Shimizu, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M.; Ohkubo, K.; Yokoyama, C.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4349.
- ⁴¹ Zhao, F.; Murakami, K.; Shirai, M.; Arai, M.; *J. Catal.* **2000**, *194*, 479.
- ⁴² LeBlond, C. R.; Andrews, A. T.; Sun, Y.; Sowa, J. R.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555.
- ⁴³ Mufobu, E. B.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; *Green Chem.* **2001**, *3*, 23.
- ⁴⁴ Marck, G.; Villiger, A.; Buchecker, R.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3277.
- ⁴⁵ Heidenreich, R. G.; Köhler, K.; Krauter, J. G. R.; Pietsch, J.; *Synlett* **2002**, *7*, 1118.
- ⁴⁶ Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. R.; Pietsch, J.; *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 622.
- ⁴⁷ Kiviaho, J.; Hanaoka, T.; Kubota, Y.; Sugi, Y.; *J. Mol. Catal. Chem* **1995**, *101*, 25.
- ⁴⁸ Zhao, F.; Shirai, M.; Ikushima, Y.; Arai, M.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, *180*, 211.
- ⁴⁹ Wagner, M. Köhler, K.; Djakovitch, L.; Weinkauff, S.; Hagen, V.; Muhler, M.; *Topics. Catal.* **2000**, *13*, 319.

-
- ⁵⁰ Köhler, K.; Wagner, M.; Djakovitch, L.; *Catal. Today* **2001**, 66, 105.
- ⁵¹ Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1131.
- ⁵² Shmidt, A. F.; Mametova, L. V.; *Kinet. Katal.* **1996**, 37, 431.
- ⁵³ Djakovitch, L.; Heise, H.; Koehler, K.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, 584, 16.
- ⁵⁴ Djakovitch, L.; Köhler, K.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **1999**, 142, 275.
- ⁵⁵ Djakovitch, L.; Köhler, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5990.
- ⁵⁶ Mehnert, C. P.; Weaver, D. W.; Jing, J. Y.; *J. Am Chem. Soc.* **1998**, 120, 12289.
- ⁵⁷ Schwarz, J.; Böhm, V. P. W.; Gardiner, M. G.; Grosche, M.; Herrmann, W. A.; Hieringer, W.; Raudaschl-Sieber, G.; *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1773.
- ⁵⁸ Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **2001**, 173, 249.
- ⁵⁹ Blaser, H.-U.; Indolese, A.; Schnyder, A.; Steiner, H.; Studer, M.; *J. Mol. Catal. A* **2001**, 173, 3.
- ⁶⁰ Beller, M.; Fisher, H.; Kühlein, K.; Reisinger, C.-P.; Herrmann, W. A.; *J. Organomet. Chem.* **1996**, 520, 257.
- ⁶¹ Reetz, M. T.; Lohmer, G.; *Chem. Commun.* **1996**, 1921.
- ⁶² LeBars, J.; Specht, U.; Bradley, J. S.; Blackmond, D. G.; *Langmuir* **1999**, 15, 7621.
- ⁶³ Reetz, M. T.; Westermann, E.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 112, 170.
- ⁶⁴ Khan, S. I.; Greenstaff, M. W.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1077.
- ⁶⁵ Whitecomb, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449.
- ⁶⁶ Bates, R. W.; Boonsombat, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 654.
- ⁶⁷ Buchmeister, M. R.; Schareina, T.; Kempe, R.; Wurst, K.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 39.
- ⁶⁸ Quignard, F.; Larbot, S.; Goutodier, s.; Choplin, A.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 1147.
- ⁶⁹ De La Rosa, M. A.; Velarde, E.; Guzmán, A.; *Synth. Comm.* **1990**, 20, 2059.
- ⁷⁰ Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J.; Köhler, K.; *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, 182-183, 499.
- ⁷¹ Seki, M.; *Synthesis* **2006**, 18, 2975.
- ⁷² Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
- ⁷³ Chinchilla, R.; Najera, C.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.

-
- ⁷⁴ Douchet, H.; Hierso J.-C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834.
- ⁷⁵ Carril, M.; Corre, A.; Bolm, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862.
- ⁷⁶ Park, S.; Kim, M.; Koo, D. H.; Chang, S.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1638.
- ⁷⁷ Feng, L.; Liu, F.; Sun, P.; Bao, J.; *Synlett* **2008**, 1415.
- ⁷⁸ Wang, L.; Li, P.; Zhang, Y.; *Chem. Commun.* **2004**, 514.
- ⁷⁹ Li, J. H.; Li, J. L.; Wang, D. P.; Pi, S. F.; Xie, Y. X.; Zhang, M. B.; Hu, X. C.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2053.
- ⁸⁰ Li, P.; Wang, L.; *Synlett*, **2006**, 2261.
- ⁸¹ González-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; Garcia, H.; Iglesias, M.; Sánchez, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536.
- ⁸² Borah, H. N.; Prajapati, D.; Bourah R. C.; *Synlett*, **2005**, 2823.
- ⁸³ Gonda, Zs.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. *Chem. Eur. J.*, **2010**, doi: 10.1002/chem.201001880
- ⁸⁴ Glaser, C.; *Ber. Dtsch. Chem.* **1869**, *2*, 422.
- ⁸⁵ Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191.
- ⁸⁶ Yi, C.; Hua, R. *Cat. Commun.* **2006**, *7*, 377.
- ⁸⁷ Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391.
- ⁸⁸ Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4194.
- ⁸⁹ Köllhofer, A.; Pullmann, T.; Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056.
- ⁹⁰ Gelman, D.; Buchwald S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993.
- ⁹¹ Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8443.
- ⁹² Yi, C.; Hua, R. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2535.
- ⁹³ Torborg, C.; Huang, J.; Schulz, T.; Schäffner, B.; Zapf, A.; Börner, A.; Beller, M.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1329.
- ⁹⁴ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.
- ⁹⁵ Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
- ⁹⁶ Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T.; *Chem. Lett.* **1983**, 927.
- ⁹⁷ Kosugi, M.; Kameyama, M.; Sano, H.; Migita, T.; *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, *3*, 547.

-
- ⁹⁸ Singh, U. K.; Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14104.
- ⁹⁹ Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232.
- ¹⁰⁰ Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686.
- ¹⁰¹ Fors, B. P.; Watson, D. A.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13552.
- ¹⁰² Fors, B.P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S.L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505.
- ¹⁰³ Ogata, T.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13848.
- ¹⁰⁴ Shen, Q.; Ogata, T.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6856.
- ¹⁰⁵ Monguchi, Y.; Kitamoto, K.; Ikawa, T.; Maegawa, T.; Sajiki, H.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2767.
- ¹⁰⁶ Cooke, W. B.; Bright, R.; Coleman, M. J.; Jenkins, K. P.; *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 383.
- ¹⁰⁷ Buchwald, S. L.; Maudner, C.; Mignani, G.; Scholz, U.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 23.
- ¹⁰⁸ Beck, I.; Jákfalvi, E.; Simonyi, I.; Halmos, J.; Dietz, A.; Tungler, A.; Máthé, T. HU Patent 198,017 (1988), *Chem. Abstr.* 109:128839.
- ¹⁰⁹ Komáromi, A.; Novák, Z.; *Chem. Commun.* **2008**, 4968-4970
- ¹¹⁰ Csékei, M.; Novák, Z.; Kotschy, A.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 975-982.
- ¹¹¹ Novák, Z.; Nemes, P.; Kotschy, A.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4917-4920.
- ¹¹² Roschangar, F.; Liu, J.; Estanove, E.; Dufour, M.; Rodriguez, S.; Farina, V.; Hickey, E.; Hossain, A.; Jones, P-J.; Lee, H.; Lu, B. Z.; Varsolona, R.; Schröder, J.; Beaulieu, P.; Gillard, J.; Senanyake, C. H.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 363-366.
- ¹¹³ Torres, G. H.; Choppin, S.; Colobert, F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1450-1454.
- ¹¹⁴ Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1527-1530.
- ¹¹⁵ Cheng, J.; Sun, Y.; Wang, F.; Guo, M.; Xu, J-H.; Pan, Y.; Zhang, Z.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5428-5432.
- ¹¹⁶ Ranu, B. C.; Jana, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8621-8624.
- ¹¹⁷ Sweis R. F.; Scramm, M. P.; Kozmin, S. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7442-7443.
- ¹¹⁸ Urganokar, S.; Verkade J. G.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752-5755.
- ¹¹⁹ Maifeld, S. V.; Lee, D.; *Org. Lett.*, **2005**, 74995-4998.

-
- ¹²⁰ Golap, A. R.; Venkatesan, K.; Pasricha, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4869-4872.
- ¹²¹ Ljungdahl, T. Timmanna Bennur, Andrea Dallas, Hans Emtens and Jerker Mårtensson *Organometallics*, **2008**, *27*, 2497.
- ¹²² Rudbeck, H. C.; Johannsen, I.; Nielsen, O.; Ruhland, T.; Sommer, M. B.; Tanner, D.; Dancer R. *Synthesis*, **2005**, *19*, 3456-3462.
- ¹²³ Ackermann, L.; Spatz, J. H.; Gschrei, C. J.; Born, R.; Althammer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 7627.
- ¹²⁴ Li, J.; Cui, M.; Yu, A.; Wu, Y. *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *17*, 3732-3742.
- ¹²⁵ Reddy, Ch. V.; Kingston, J. V.; Verkade, J. G.; *J. Org. Chem.*, **2008**, *73* (8), 3047-3062.
- ¹²⁶ Cawley, M. J.; Cloke, F. G. N.; Fitzmaurice, R. J.; Pearson, S. E.; Scott, J. S.; Caddick, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6* (15), 2820-2825.
- ¹²⁷ Manolikakes, G.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73* (4), 1429-1434.
- ¹²⁸ Basu, B.; Das, P.; Nanda, A. K.; Das, S.; Sarkar, S. *Synlett*, **2005**, *8*, 1275-1278.
- ¹²⁹ MacNeil, S. L.; Wilson, B. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.*, **2006**, *8*(6), 1133-1136.
- ¹³⁰ Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130* (21), 6686-6687.
- ¹³¹ Tasler, S.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68* (4), 1190-1194.
- ¹³² Guo, D.; Huang, H.; Xu, J.; Jiang, H.; Liu, H. *Org. Lett.*, **2008**, *10*(20), 4513-4516.